

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01816665.2

[51] Int. Cl.

C07D 471/14 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 239/00 (2006.01)
C07D 209/00 (2006.01)
C07D 221/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年9月20日

[11] 授权公告号 CN 1275965C

[22] 申请日 2001.8.3 [21] 申请号 01816665.2

[30] 优先权

[32] 2000.8.3 [33] GB [31] 0019117.1

[86] 国际申请 PCT/GB2001/003517 2001.8.3

[87] 国际公布 WO2002/012240 英 2002.2.14

[85] 进入国家阶段日期 2003.3.31

[71] 专利权人 巴塞罗那大学

地址 西班牙巴塞罗那

[72] 发明人 M·阿瓦雷兹 D·F·布勒达

J·L·F·普恩特斯

审查员 刘芳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘冬

权利要求书 5 页 说明书 59 页

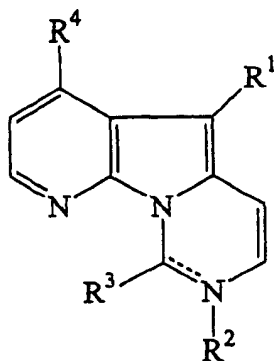
[54] 发明名称

variolin B 的衍生物

[57] 摘要

本发明提供式(I)的抗肿瘤化合物以及其药学上可接受的盐,其中R¹为芳族取代基;当虚线为不存在时,R²为氢或取代基,或当虚线表示键,使得在带有R²的氮和带有R³的碳之间为双键时,R²不存在;当虚线不存在时,R³为氧代基=O,或当虚线表示键,使得在带有R²的氮和带有R³的碳之间为双键时,R³为取代基;R⁴为氢或取代基。

1. 一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



- 5 其中:

R¹ 为可以被以下基团取代的嘧啶基: 氨基、N-酰氨基、烷硫基、烷基亚磺酰基或烷基磺酰基;

当虚线为不存在时, R² 为氢, 或当虚线表示键, 使得在带有 R² 的氮和带有 R³ 的碳之间为双键时, R² 不存在;

- 10 当虚线不存在时, R³ 为氧代基=O, 或当虚线表示键, 使得在带有 R² 的氮和带有 R³ 的碳之间为双键时, R³ 为氨基或 N-酰氨基;

R⁴ 为氢。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R¹ 为 4-嘧啶基。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 4-嘧啶基被权利要求 1 所定义的
15 基团所取代。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R² 如存在则为氢。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 R³ 为氧代基。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中所述虚线表示键。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中:

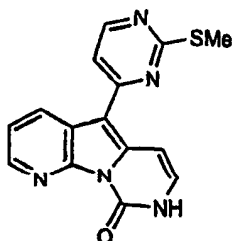
- 20 R¹ 为在 2 位上被以下基团取代的 4-嘧啶基: 氨基、N-酰氨基、甲硫基、甲亚磺酰基或甲磺酰基;

R² 不存在; 并且

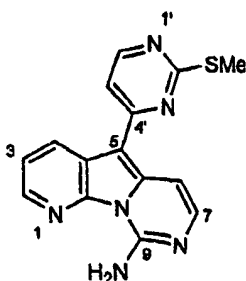
R³ 为任选受保护的氨基或 N-酰氨基。

8. 权利要求1的化合物, 所述化合物选自:

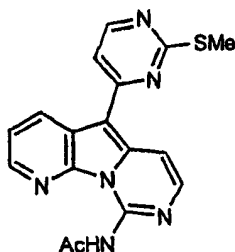
下式的 8,9-二氢-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮



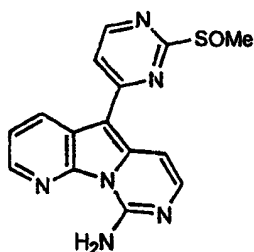
5 下式的 9-氨基-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶



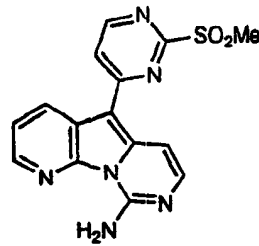
下式的 9-乙酰基氨基-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶



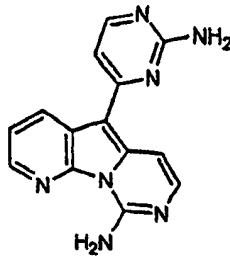
10 下式的 9-氨基-5-(2-甲亚磺酰基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶



15 下式的 9-氨基-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶



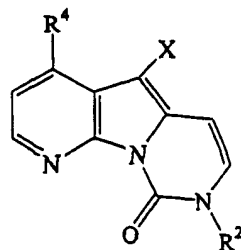
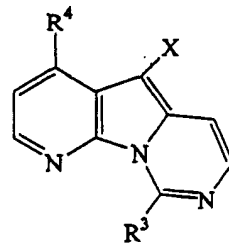
下式的 9-氨基-5-(2-氨基咪唑-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]咪唑



5 9. 一种药用组合物, 所述药用组合物包括权利要求 1 的化合物和药学上可接受的载体。

10. 权利要求 1 的化合物在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

11. 一种制备权利要求 1 的化合物的方法, 所述方法包括使以下通式的任选取代的 5-卤代吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]咪唑或 8, 9-二氢-5-卤代吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]咪唑-9-酮与衍生的芳族化合物反应



X 为卤基, R^2 、 R^3 和 R^4 如权利要求 1 中定义。

15 12. 权利要求 11 的方法, 其中所述衍生的芳族化合物为甲锡烷基芳基化合物。

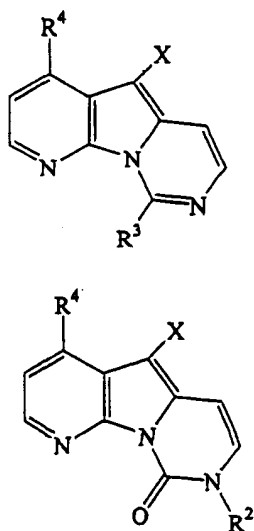
13. 权利要求 12 的方法, 甲锡烷基芳基化合物为三甲基甲锡烷基芳基化合物。

14. 权利要求 13 的方法, 其中的三甲基甲锡烷基芳基化合物为三甲基甲锡烷基嘧啶化合物。

5 15. 权利要求 11 的方法, 其中该方法包括衍生权利要求 1 的化合物, 所述化合物为如权利要求 11 所定义的任选取代的 5-卤代吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶或 8,9-二氢-5-卤代吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮与衍生的芳族化合物反应之后获得的。

10 16. 权利要求 15 的方法, 其中的衍生包括对权利要求 1 的化合物进行改性和/或替换权利要求 1 的化合物上的一个或多个取代基, 所述化合物为如权利要求 11 所定义的任选取代的 5-卤代吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶或 8,9-二氢-5-卤代吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮与衍生的芳族化合物反应之后获得的。

15 17. 一种中间体化合物, 所述中间体化合物为下式的任选取代的 5-卤代吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶或 8,9-二氢-5-卤代吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮:

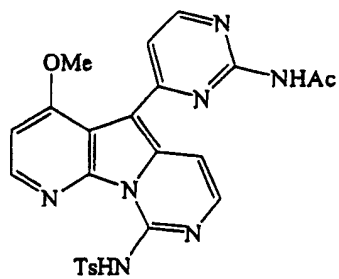


X 为卤基, R^2 、 R^3 和 R^4 如权利要求 1 中定义。

20 18. 权利要求 17 的中间体化合物, 其中 X 为碘基, R^2 为保护基团, R^3 为受保护的氨基, R^4 为氢。

19. 一种化合物, 其为以下通式的 4-甲氧基-9-甲苯磺酰氨基-5-(2-

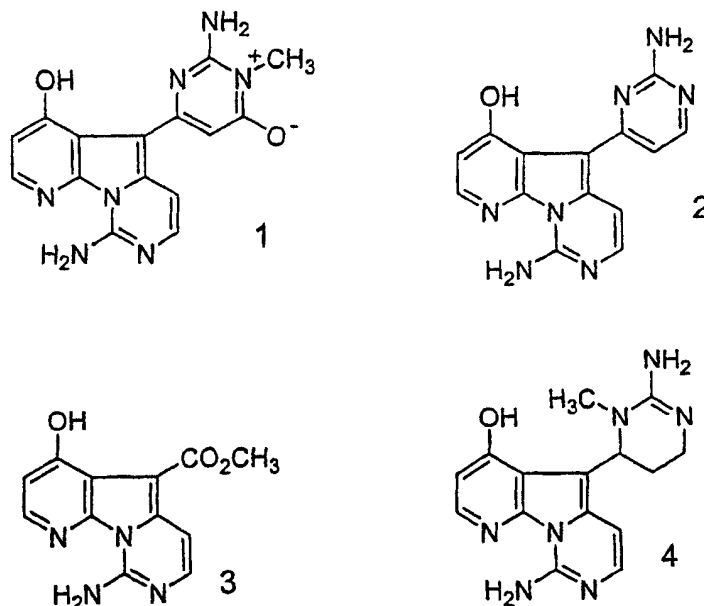
乙酰基氨基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶



variolin B 的衍生物

5 本发明涉及 variolin B 的衍生物。

Variolin A (1)、variolin B (2)、variolin D (3)和 N (3')-甲基四氢
variolin B (4)是在 1994 年从南极海绵 *Kirkpatrickia variolosa* 中分离出
来的一小类海洋杂环物质，参见 *Tetrahedron* 1994, 50, 3987-3992 和
Tetrahedron 1994, 50, 3993-4000。它们具有共同的吡啶并[3',2':4,5]吡
咯并[1,2-c]嘧啶三环骨架。这种结构在陆地或海洋天然产物中均不存
在。现有技术中也仅有几篇文献描述了相关结构的合成，参见 *Chem.*
10 *Ber.* 1974, 107, 929-936 和 *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 4777-4780。



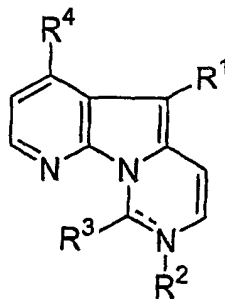
15 这些化合物的一个重要特征是它们的生物活性：variolin B 最为
活跃，对 P388 细胞系具有细胞毒素活性，还能有效地对抗单纯疱疹
(*Herpes simplex*); variolin B 对其它微生物不具有活性，参见
Tetrahedron 1994, 50, 3987-3992。Variolin A 对 P388 细胞系同样具有
重要的细胞毒素活性。N(3')-甲基四氢 variolin B 抑制 *Sacharomyces*

cerevisiae 的生长, 并显示出对 HCT 116 细胞系的体外活性。Variolin D 在所有的测试中都没有显示出活性。人们认为这些生物碱所具有的不同活性说明相对于 variolin D(3) 中的甲氧羰基取代基, (2) 中的氨基嘧啶环、(1) 中的氧化形式和(4) 中的还原嘧啶具有生物重要性。

- 5 本发明提供具有细胞毒素活性的 deoxyvariolin 化合物, 并期望将这类化合物用作抗肿瘤药物。

发明概述

本发明的一方面涉及式(I)的化合物及其药学上可接受的盐:



10

其中:

R¹ 为芳族取代基;

当虚线为不存在时, R² 为氢或取代基, 或当虚线表示键, 使得在带有 R² 的氮和带有 R³ 的碳之间为双键时, R² 不存在;

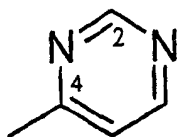
15

当虚线不存在时, R³ 为氧代基=O, 或当虚线表示键, 使得在带有 R² 的氮和带有 R³ 的碳之间为双键时, R³ 为取代基;

R⁴ 为氢或取代基。

20

基团 R¹ 一般为 4 至 10 元、更优选 5 或 6 元, 最优选 6 元芳族环。在本发明中 R¹ 还可以是稠合环。所述环可具有一个或多个杂原子, 具有 1 至 3 个选自氮、氧或硫的环杂原子是合适的, 特别是 2 个杂原子。特别优选为氮杂原子, 例如 R¹ 为嘧啶环, 特别是具有下式的 4-嘧啶基取代基:



所述芳族环可被取代，如被一个或多个选自以下的基团取代：
烷基、烷氧基、硫代烷基、卤基、氨基、取代氨基、卤代烷基、烷
氧基烷基、芳基、羟基、羧基、烷氧基羰基或其它常规的基团，包
括甲磺酰基。在下文中给出的其它基团也可用作取代基。

5 当 R^2 存在时，优选为氢、氮保护基或一些其它的取代基。氮保
护基的例子如甲氧基甲基或甲苯磺酰基是众所周知的，无须进行详
细的讨论。其它取代基的例子包括可通过其中 R^1 为氢的化合物的反
应，在该位置上进行取代的任何基团。更具体的可参考下文给出的
其它基团。

10 R^3 为氧代基，或者可为通过所述氧代化合物的反应而引入的取
代基，包括氨基、取代氨基(包括受保护的氨基)和硫代烷基。更具体
的可参考下文给出的其它基团。

R^4 为氢，或取代基，如烷氧基(特别是甲氧基)、羟基、卤基(特
别是氯基)，或其它可通过亲核取代或通过其它衍生化作用引入的基
15 团，包括硫代烷基或甲磺酰基。当 R^4 为氢时，所述化合物为
deoxyvariolin B 衍生物。当 R^4 为羟基时，所述化合物为 variolin B 衍
生物。更具体的可参考下文给出的其它基团。

 优选 R^1 为在 2 位取代的 4-嘧啶基。适合的取代基包括氨基及其
衍生物，如 N-酰基，特别是 N-乙酰基。其它亲核取代基也包括在内，
20 如烷氧基或烷硫基取代基，特别是甲硫基。

 优选不存在 R^2 。

 优选 R^3 为氨基及其衍生物，如 N-酰基，特别是 N-乙酰基。

 优选 R^4 为氢。

 优选虚线表示键。

25 特别优选的一类化合物包括其中：

R^1 为在 2 位上被以下基团取代的 4-嘧啶基：氨基、N-酰基(特别
是 N-乙酰基)、烷硫基(特别是甲硫基)、烷基或芳基-亚磺酰基(特别
是甲亚磺酰基)、烷基或芳基磺酰基(特别是甲磺酰基)；

R^2 不存在;

R^3 为任选受保护的氨基或 N-酰基, 特别是 N-乙酰基; 并且

R^4 为氢、羟基或甲氧基的式(I)化合物。

本发明还涉及药学上可接受的盐。

- 5 可用于本发明的取代基的例子包括 OH、OR'、SH、SR'、SOR'、
SO₂R'、NH₂、NHR'、N(R')₂、NHCOR'、N(COR')₂、NH₂SO₂R'、C(=O)R'、
CO₂H、CO₂R'、C₁-C₁₂ 烷基和 C₁-C₁₂ 卤代烷基, 所述 R' 基团或各个 R'
基团独立选自 OH、C₁-C₁₂ 烷基、C₁-C₁₂ 卤代烷基、芳基(可任选被选
自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基、NH₂、C₁-C₆ 烷基氨基、
10 二(C₁-C₆ 烷基)氨基、NO₂、CN 和卤素的基团取代)、芳烷基或芳基链
烯基(其中的芳基部分可任选被选自 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆
烷硫基、NH₂、C₁-C₆ 烷基氨基、二(C₁-C₆ 烷基)氨基、NO₂、CN 和卤
素的基团取代), 并且其中 R₁ 为式 N(R')₂ 或 N(COR')₂ 的基团, 各个 R'
基团可相同或不同, 或两个 R' 基团与它们连接的氮原子一起形成一
15 个 5-12 元杂环。

在本说明书的定义中, 烷基可为直链或支链基团, 并优选具有 1
至约 12 个碳原子, 更优选 1 至约 8 个碳原子, 更为优选 1 至约 6 个
碳原子, 最优选 1、2、3 或 4 个碳原子。在本发明的化合物中特别
优选烷基为甲基、乙基和丙基, 包括异丙基。除非另有声明, 否则
20 用于此处的术语“烷基”同时包括环状和非环状基团, 而环状基团
包括至少三个碳环成员。

卤代烷基为被一个或多个卤原子(优选氟、氯、溴或碘)取代的上
述烷基(包括环烷基), 并优选具有 1 至约 12 个碳原子, 更优选 1 至
约 8 个碳原子, 更为优选 1 至约 6 个碳原子, 最优选 1、2、3 或 4
25 个碳原子。在本发明的化合物中特别优选的卤代烷基为被 1、2 或 3
个相同或不同的卤原子取代的甲基、乙基和丙基(包括异丙基), 特别
是氟代甲基、氟代氯代甲基、三氟代甲基和三氯代甲基。

本发明的化合物中优选的链烯基和炔基具有一个或多个不饱和

键，并具有 2 至约 12 个碳原子，更优选 2 至约 8 个碳原子，更为优选 2 至约 6 个碳原子，甚至更优选 2、3 或 4 个碳原子。此处所用术语“链烯基和炔基”同时包括环状和非环状基团，而通常更优选直链或支链非环状基团。

5 在本发明的化合物中优选的烷氧基包括具有一个或多个(但优选只有一个)氧键和 1 至约 12 个碳原子，更优选 1 至约 8 个碳原子，更为优选 1 至约 6 个碳原子，最优选 1、2、3 或 4 个碳原子的基团。

 在本发明的化合物中优选的烷硫基具有一个或多个(但优选只有一个)硫醚键，并具有 1 至约 12 个碳原子，更优选 1 至约 8 个碳原子，
10 更为优选 1 至约 6 个碳原子。特别优选具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷硫基。

 在本发明的化合物中优选的烷基亚磺酰基包括那些具有一个或多个亚磺基(SO)和 1 至约 12 个碳原子，更优选 1 至约 8 个碳原子，
15 更为优选 1 至约 6 个碳原子的基团。特别优选具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基亚磺酰基。

 在本发明的化合物中优选的烷基磺酰基包括那些具有一个或多个磺基(SO₂)和 1 至约 12 个碳原子，更优选 1 至约 8 个碳原子，更为优选 1 至约 6 个碳原子的基团。特别优选具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基磺酰基。

20 在本发明的化合物中优选的烷基酰基包括那些具有一个或多个羰基(CO)和 1 至约 12 个碳原子，更优选 1 至约 8 个碳原子，更为优选 1 至约 6 个碳原子(包括羰基上的碳)的基团。特别优选具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基酰基，尤其是甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基和异丁酰基。

25 在本发明的化合物中优选的烷基氨基具有一个或多个(但优选只有一个)NH 键和 1 至约 12 个碳原子，更优选 1 至约 8 个碳原子，更为优选 1 至约 6 个碳原子。特别优选具有 1、2、3 或 4 个碳原子的烷基氨基，尤其是甲氨基、乙氨基、丙氨基和丁氨基。

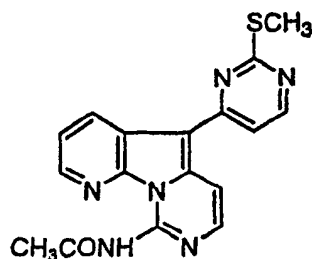
在本发明的化合物中优选的二烷基具有一个或多个(但优选只有一个)与两个烷基结合的氮原子,两个烷基的每一个可具有1至约12个碳原子,更优选1至约8个碳原子,更为优选1至约6个碳原子。所述烷基可相同或不同。特别优选其中每个烷基具有1、2、3或4个碳原子的二烷基,尤其是二甲氨基、二乙氨基、N-甲基乙氨基、N-乙基丙氨基、二丙氨基、二丁氨基和N-甲基丁氨基。

在本发明的化合物中优选的烷酰基氨基具有一个与烷基结合的NH-CO-键,所述烷基具有1至约12个碳原子,更优选1至约8个碳原子,更为优选1至约6个碳原子。特别优选具有1、2、3或4个碳原子的烷酰基氨基,尤其是甲酰基氨基、乙酰基氨基、丙酰基氨基和丁酰基氨基。特别优选乙酰基氨基。

在本发明的化合物中优选的二烷酰基氨基具有一个与两个上述烷酰基结合的氮原子,两个烷酰基各自可相同或不同,具有1至约12个碳原子,更优选1至约8个碳原子,更为优选1至约6个碳原子。特别优选其中每个烷酰基具有1、2、3或4个碳原子的二烷酰基氨基,尤其是二甲酰基氨基、甲酰基乙酰基氨基、二乙酰基氨基、二丙酰基氨基和二丁酰基氨基。特别优选二乙酰基氨基。

在本发明的化合物中优选的烷基磺酰基氨基具有一个与烷基结合的NH-SO₂-键,所述烷基具有1至约12个碳原子,更优选1至约8个碳原子,更为优选1至约6个碳原子。特别优选具有1、2、3或4个碳原子的烷基磺酰基氨基,尤其是甲磺酰基氨基、乙磺酰基氨基、丙磺酰基氨基和丁磺酰基氨基。

本发明化合物的具体例子包括在以下各页中的化合物(1)、(2)、(5)、(16)、(18)和(21),以及我们标记为(20a)的化合物,该化合物在方案4中为化合物(20)和(21)的中间体,具有下式的结构,其中不存在R², R³为乙酰氨基, R⁴为氢和R¹为2-甲硫基嘧啶-4-基:



本发明还提供包括本发明的化合物和药学上可接受的载体的药用组合物，提供本发明化合物在制备药物中的用途。还提供治疗方法。

5 药用组合物的实例包括含有适当组分的供口服、局部或肠胃外给药的任何固体(如片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂)或液体(溶液剂、混悬剂或乳剂)，且它们可包含所述纯的化合物或者与任何载体或其它药理活性的化合物相结合。当这些组合物经肠胃外给药时，须经灭菌处理。

10 本发明的各种化合物或组合物可通过任何合适的方法给药，如静脉内输注、口服制剂给药、腹膜内和静脉内给药。优选采用的输注时间低于24小时，更优选2-12小时，最优选2-6小时。特别理想的是短时间的输注，这样不必留在医院进行过夜治疗。但是，如果需要，输注时间可为12-24小时或者更长。可在2-4周的适当间隔内进行输注。含有本发明化合物的药用组合物可通过在缓释制剂中的脂质体或毫微球囊体、或者通过其它标准传递方式进行传递。

20 所述化合物的正确剂量将根据具体的剂型、施用方式、具体的部位、宿主以及所治疗的肿瘤而变化。还应考虑到其它因素如年龄、体重、性别、饮食、给药时间、排出率、宿主的症状、联合使用的药物、反应敏感性以及疾病的严重程度。可在最大的耐受剂量范围内连续或周期性给药。

25 本发明还提供用于联合疗法的药用组合物，所述药用组合物包括本发明的化合物和至少一种其它具有治疗活性的化合物。这些其它的化合物可具有抗肿瘤活性，或可具有某些与本发明化合物的抗肿瘤活性一起发挥作用的活性。

这些其它药物可作为同一组合物中的一部分，或者可作为独立的组合物同时或在不同时间进行给药。所述其它药物不受特别限定，适当的候选药物包括：

- 5 a) 具有抗有丝分裂作用的药物，尤其是那些靶向细胞骨架成分的药物，包括微管调节剂，如紫杉烷类药物(如紫杉酚、紫杉醇、taxotere、docetaxel)、鬼臼毒素或长春花碱类(长春新碱、长春碱)；
- b) 抗代谢药物，如5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、嘌呤类似物(如喷司他丁、甲氧蝶呤)；
- c) 烷基化剂，如氮芥类(如环磷酰胺或异环磷酰胺)；
- 10 d) 靶向 DNA 的药物，如蒽环类(anthracycline)药物多柔比星(adriamycin)、多柔比星(doxorubicin)、pharmorubicin 或表柔比星；
- e) 靶向拓扑异构酶的药物，如依托泊苷；
- f) 激素和激素激动剂或拮抗剂，如雌激素、抗雌激素(他莫昔芬及相关化合物)和雄激素、氟他胺、亮丙瑞林、戈舍瑞林、环丙孕酮
- 15 (cyprotrone)或奥曲肽；
- g) 靶向肿瘤细胞信号传导的药物，包括抗体衍生物，如 herceptin；
- h) 烷基化剂，如铂类药物(顺铂、卡铂(carbonplatin)、奥沙利铂、卡铂(paraplatin))或亚硝基脲；
- i) 有效影响肿瘤代谢的药物，如基质金属蛋白酶抑制剂；
- 20 j) 基因疗法和反义剂；
- k) 抗体疗法；
- l) 其它源于海洋的生物活性化合物，特别是 didemmins 如 aplidine，或海鞘素，如 ET 743。
- m) 止吐药，具体如地塞米松。

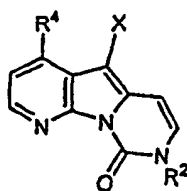
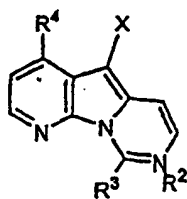
方案4的化合物的细胞毒性由以下的IC₅₀μM数据来说明:

化合物	P-388	A-549	HT-29
5	0.36	0.04	0.04
21	>3	0.16	0.16
20a	>3	0.29	0.29
variolinB	0.85	0.17	0.09

本发明还涉及从7-氮杂吲哚开始或在更后的阶段开始合成所述化合物的方法。以7-氮杂吲哚为原料，在2位碳上锂化，引入C₂-侧链，随后环化得到了三环吡啶并吡咯并嘧啶酮(11)。通过杂芳基偶合反应引入第四个芳环。

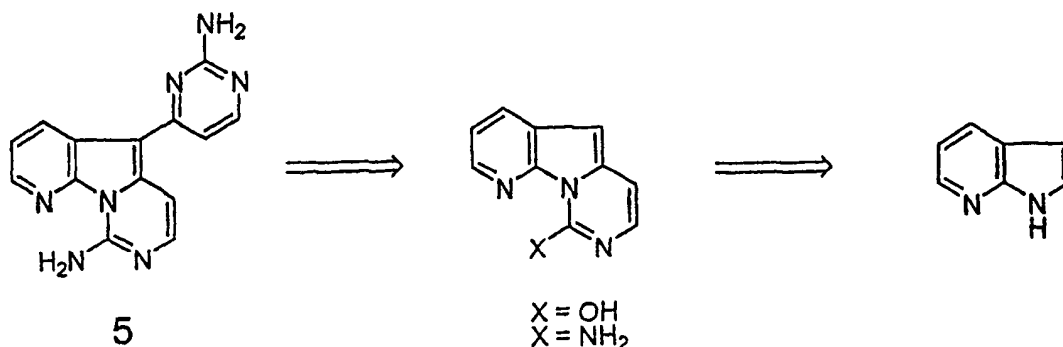
因此，本发明提供一种制备本发明化合物的方法，所述方法包括使任选取代的5-卤代吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶或8,9-二氢-5-卤代吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮与衍生的芳族化合物，如甲锡烷基芳基化合物，特别是三甲基甲锡烷基芳基化合物，尤其是三甲基甲锡烷基嘧啶衍生物反应。可将所得的产物进一步反应以改变取代基。可将原料化合物中的氨基或其它活性取代基保护起来，并随后脱保护。

因此，本发明优选的中间体化合物具有下式的结构:



X为卤基，R²、R³和R⁴如上定义，其中X具体为碘基、R²为保护基团、R³为受保护的氨基和R⁴为氢、羟基或甲氧基。

我们所研究的合成 variolin B 的方法以 deoxyvariolin B (5) 为目标。我们的逆合成是以由 7-氮杂吲哚制备的共同的吡啶并吡咯并嘧啶三环体系为基础。关键步骤是用于引入嘧啶取代基的由 Pd(0) 催化的杂芳基偶合。



5

在 7-氮杂吲哚的 2 位上引入官能化的 2 碳链(参见 J. Org. Chem.

1965, 30, 2531-2533)通过 2-锂-衍生物与 2-邻苯二甲酰亚氨基乙醛(6)的反应来实现。2-邻苯二甲酰亚氨基乙醛(6)本身通过以下步骤获得:

在 140°C 下,使 2-氨基乙醛二甲缩醛与邻苯二甲酸酐在二氯甲烷中反应 15 分钟,将氨基保护;接着用 10%的盐酸在回流下将所述缩醛基

10

团水解;收率为 75%。关于 7-氮杂吲哚的锂化,现有技术仅描述的是对其 N-苯基磺酰基衍生物的锂化,参见 Tetrahedron, 1997, 53,

3637-3648。而我们使用 Katritzky 描述的方法(参见 J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 6808-6809),该方法采用的是对原位形成的 1-羧酸锂盐的

15

2-锂化,这是因为我们发现这样的收率比采用 1-苯基磺酰基-7-氮杂吲哚的高,另外避免了 N-保护基团的引入和除去两步独立的步骤。

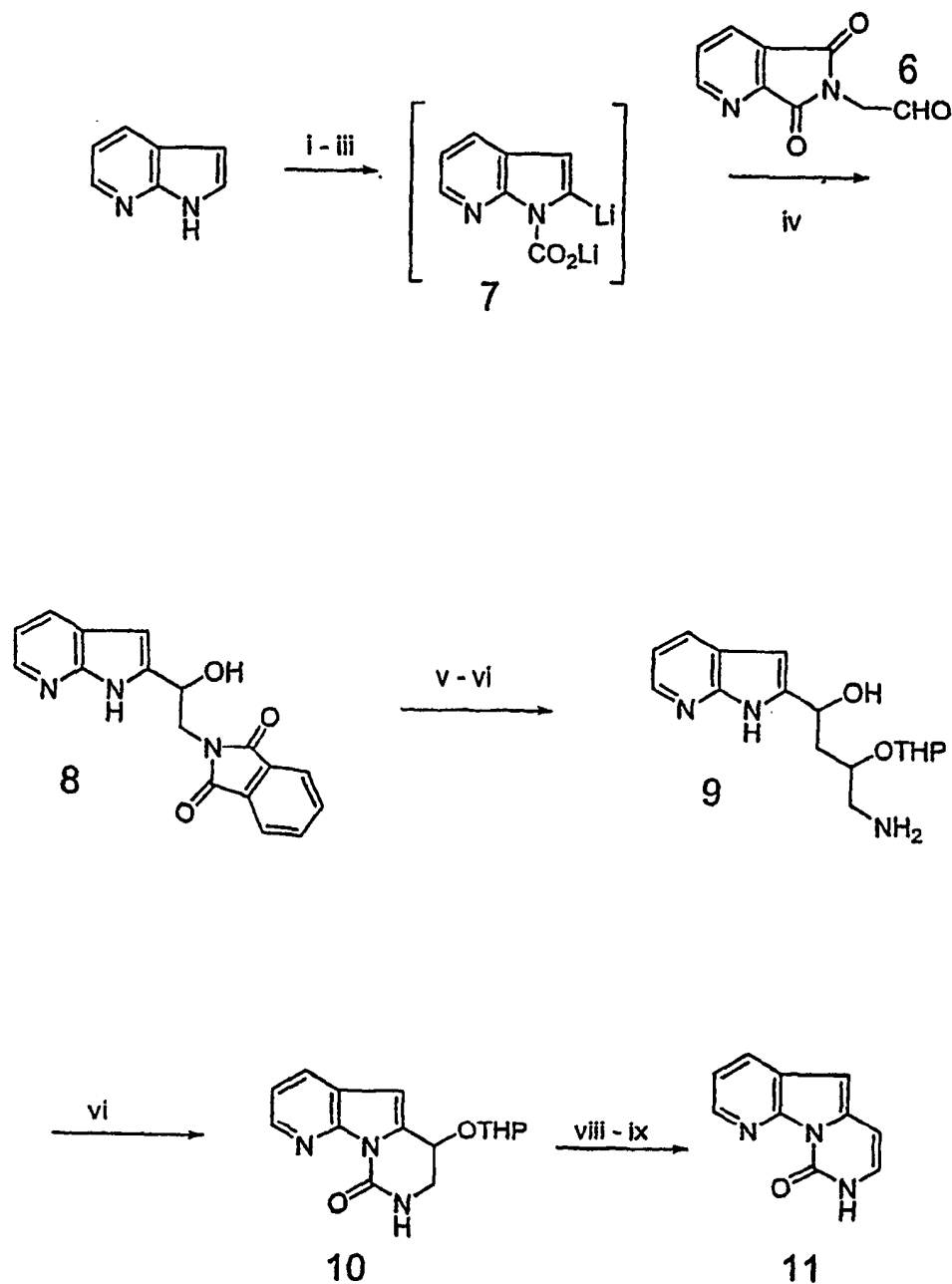
由此,双锂衍生物(7)与醛(6)的反应以 44%的收率得到醇(8)。醇的保护(变为四氢吡喃醚的形式)得到非对映异构体的混合物。该混合物没有

被进一步分离,这是因为在合成后期两个立体异构中心(stereogenic centers)都将不复存在。邻苯二甲酰亚胺残基的肼解定量地得到胺(9)。

20

所得的胺(9)在二氯甲烷中,以二异丙基乙胺(DIPEA)为碱,采用三光气处理转化为四氢嘧啶酮(10),收率 76%。通过酸水解除去羟基保护基团,接着通过甲磺酸盐对所述醇进行脱水得到二氢嘧啶酮(11)(方

案 1)。

方案 1: 吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]咪啉-1-酮(11)⁹的合成

i: n-BuLi、THF、-78℃至室温;

5

ii: CO₂、-78℃;

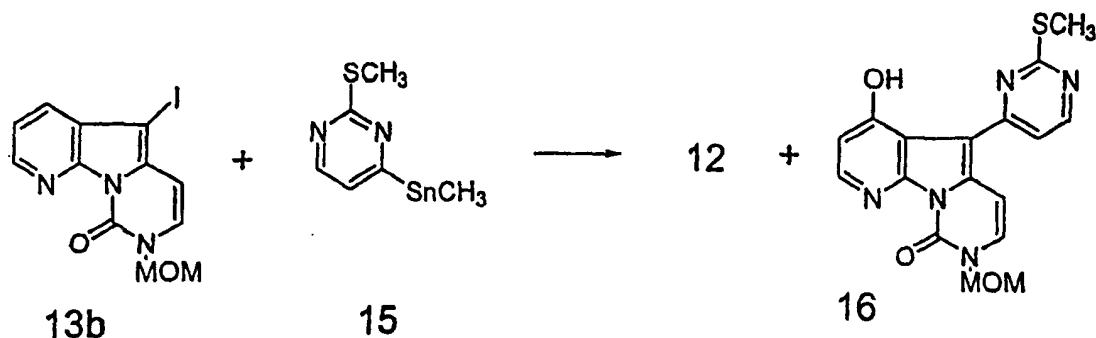
iii: t-BuLi、THF、-78℃;

iv: 5 THF、-78℃至室温(44%);

v: DHP、HCl-苯、CHCl₃、(87%);

vi: NH₂NH₂·H₂O、EtOH、(100%);

来实施偶联反应。对嘧啶(15)的制备(参见 Tetrahedron 1989,45,993-1006)的改进之处在于:使用 Pd(OAc)₂ 和 PPh₃ 的 THF 溶液。与现有技术描述的工作比较,减少了 TBAF 的量和反应时间。



5

将碘代衍生物(1 mmol)、(15)(3 mmol)、催化剂 A 或 B、LiCl (3 mmol)的二噁烷(20 ml)溶液回流 5 小时。蒸发溶剂,将剩余物通过快速柱层析纯化。(13b)和(15)间的偶联反应在所有试验条件下都得到(12)和(16)的混合物,无法将它们分离(表 1)。

10

表 1. (13b)和(15)在二噁烷中的偶联反应

(15)/(13b) ^a	Catal/Lig ^b	LiCl/CuI ^c	16/12 ^d	% ^e
1.1	A	3/--	2 : 1	56
1.2	B	3/--	2 : 1	52
2	B	3/0.1	3 : 1	53

a: 摩尔比;

b: A = Pd (PPh₃)₄, 0.1 当量; B = Pd₂(dba)₃ 0.1 当量和 PPh₃ 0.2 当量;

15

c: 相对于 1 当量的 13b;

d: 由 ¹H-NMR 测得的比;

e: 由 ¹H-NMR 测量的由粗反应混合物计算的(16)的收率。

20

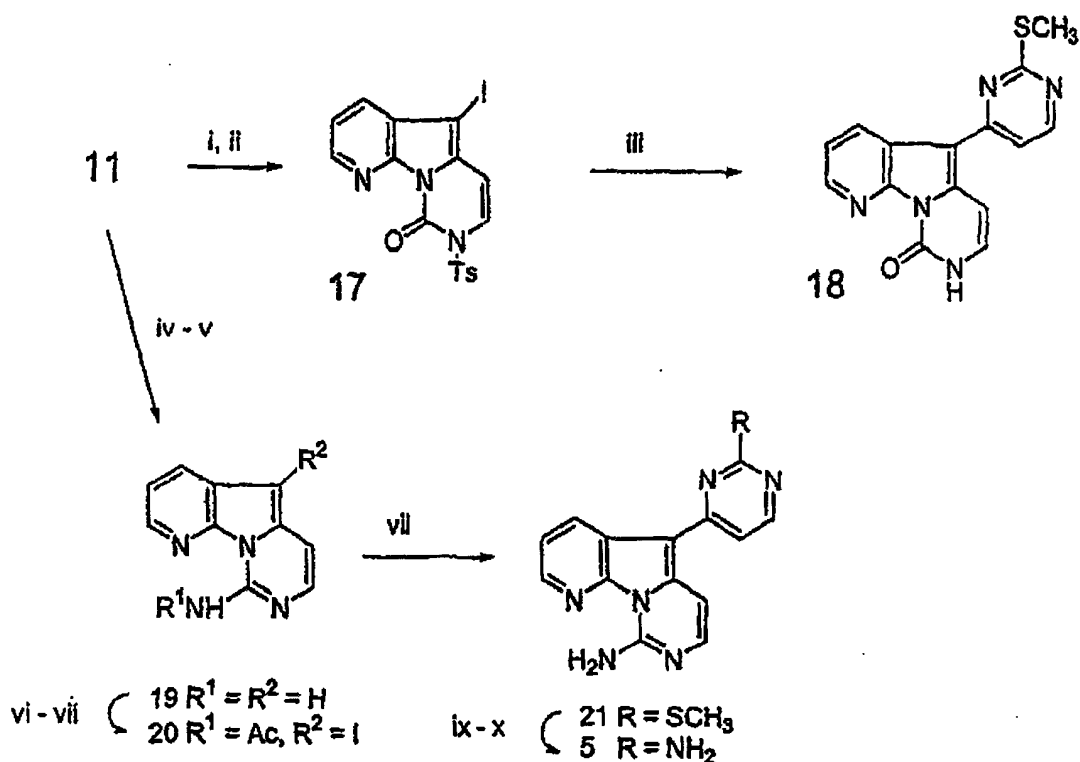
由于难以将(16)纯化,我们尝试采用新的保护基团。碘代化合物(17)(与(13b)的区别在于保护基团不同)通过(11)与甲苯磺酰氯和氢化

钠的 DMF 溶液反应，接着用 NIS 碘化来合成。

(17)和三甲基甲锡烷基嘧啶(15)间的偶联反应产生四环化合物(18)，但即使采用表 1 所示用于(13b)和(15)的偶联反应的最佳反应条件，也只能得到 10%的收率。

5

方案 4. deoxyvariolin B 的合成



i: TsCl, NaH, DMF (40%);

10

ii: NIS, $CHCl_3$, 室温(80%);

iii: 15, $Pd_2(dba)_3$, PPh_3 , LiCl, CuI(10%);

iv: TMSCl, HMDSA, 2,6-二甲基吡啶;

v: NH_3 , $150^\circ C$, 60 psi (30%两步);

vi: Ac_2O , THF(75%);

15

vii: NIS, $CHCl_3$ (95%);

viii: iii 随后为 HCl-MeOH, (45%);

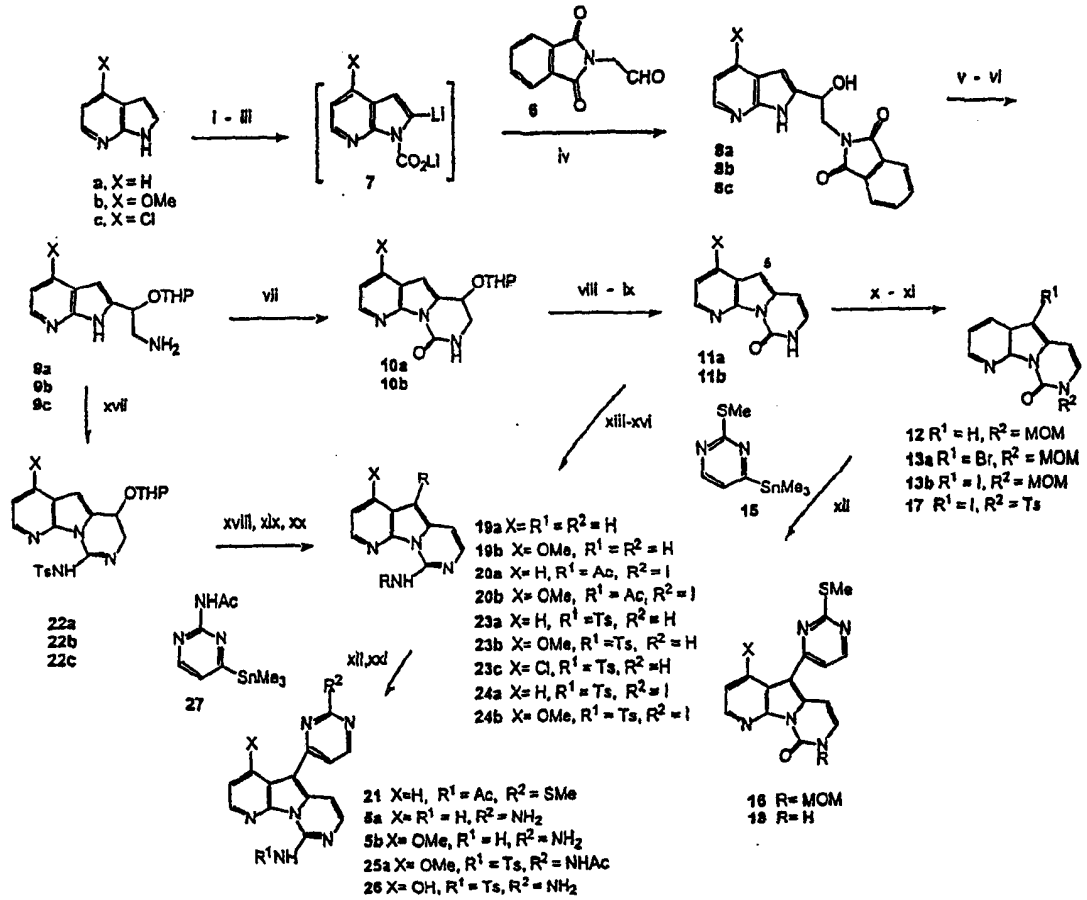
ix: MCPBA, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$ (90%);

x: NH_4OH , 二噁烷, 80°C (90%)。

下一种近似的方法是通过将嘧啶酮(11)转化成 iodoaniidopyrimidine (20)来改变 C 环的官能化。氨基衍生物 19 通过采用 TMSCl 和六甲基二硅氮烷(HMDSA)作为甲硅烷基化剂将(11) O-甲硅烷基化, 接着用氨亲核取代制得, 参见 *Lebgs Ann. Chem.*, 1975, 988-1002。胺(19)的酰基化和在富含 π 电子的环空位上的卤代可以很好的收率进行。

采用前述相同的反应条件和催化剂, 使(20)和(15)进行杂芳基偶联得到各种酰化和去保护的胺的混合物, 该产物用无水 HCl 的甲醇溶液进行甲醇解, 得到胺(21), 收率 45%。通过用氨基取代新产生的嘧啶环上的甲硫基制得 deoxyvariolin B (5)。用间氯过苯甲酸氧化(21), 接着用氢氧化铵将所得的砷取代为氨基, 以极好的收率得到(5), 参见 *Tetrahedron* 1989, 45, 993-1006 和 *Katritzky, A. R.; Rees, C. W. Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1984, 第3卷, 111页。

一种更通用的合成方案为:



试剂:

- 5 i: n-BuLi, THF, -78 °C 至室温;
 ii: CO₂, -78 °C;
 iii: t-BuLi, THF, -78 °C;
 iv: 6, THF, -78 °C 至室温;
 v: DHP, HCl, 苯, CHCl₃, Δ;
 10 vi: NH₂NH₂·H₂O, EtOH, Δ;
 vii: (Cl₃CO)₂CO, DIPEA, CH₂Cl₂, 室温;
 viii: 4N HCl, CH₂Cl₂;
 ix: MsCl, TEA, CH₂Cl₂, 0 °C;
 x: MOMCl 或 TsCl, NaH, DMF, 0 °C;
 15 xi: NBS/NIS, CH₂Cl₂, 0 °C 或 I₂, KOH, 0 °C;

- xii: **15**, Pd₂(dba)₃, PPh₃, LiCl, CuI, 二噁烷, Δ;
 xiii: TMSCl, HMDSA, 二甲基吡啶, D;
 xiv: NH₃, 150 °C, 60 psi ;
 xv: Ac₂O, THF, 室温;
 5 xvi: NIS, CHCl₃, 0 °C;
 xvii: TsN=CCl₂, DIPEA, CH₂Cl₂, 室温;
 xviii: 4N HCl, CHCl₃, 室温;
 xix: MsCl, TEA, CH₂Cl₂, 室温;
 xx: NIS, CHCl₃, -30 °C;
 10 xxi: 无水 MeOH-HCl 或 48% HBr, Δ.

由 4-甲氧基-7-氮杂吡啶制备三环化合物 **11b** (X = OMe), 参见 *J. Heterocyclic Chem.* 1989, 26, 317, 接着按照相同的方式制备 **11a**。通过用三甲基甲硅烷基氯(TMSCl)和六甲基二硅氮烷(HMDSA)六甲基二硅氮烷进行 *O*-甲硅烷基化, 接着用氮进行亲核取代将 **11b** 转化为
 15 **19b**, 收率仅为 22%。将 **19b** 酰化并将所得的乙酰基衍生物碘化得到碘代乙酰胺 **20b**。由于 **20b** 上存在 H3-H4 和 H7-H8 耦合质子, 因此在 ¹HNMR 上显示为两组独立的 AB 芳族体系。**20b** 和 2-乙酰基氨基-4-三甲基甲锡烷基嘧啶(**27**)在钯催化下偶联, 接着用酸处理得到 *O*-methylvarioline B (**5b**)。以 4-氯-2-甲磺酰基嘧啶为原料, 用氮的异丙醇溶液对其甲磺酰基进行亲核取代, 接着用乙酸酐酰化, 随后以
 20 Pd(PPh₃)₄ 为催化剂, 用六甲基二锡的二噁烷溶液进行卤素金属的互
 换制得甲锡烷基嘧啶(**27**), 收率 40%, 参见 *Heterocycles*, 1977, 8, 299。

为了改进三环体系 **19** 的制备, 略去嘧啶环的形成步骤。通过使
 25 **9a-c** 与 *N*-二氯亚甲基-4-甲基苯磺酰胺和 DIPEA 的二氯甲烷溶液反
 应, 接着进行 *O*-去保护和脱氢作用制得三环化合物 **22a-c**, 参见 *Chem. Ver.* 1966, 99, 1252。按照将 10→11 的相同转化方法, 通过对 **22** 进
 行酸催化的 *O*-去保护, 接着脱氢制得 *N*-甲苯磺酰基衍生物 **23**。使用
 Na 的氨溶液或 Na 的萘溶液将 **23** 的 *N*-甲苯磺酰基保护基去除得到

19, 中等收率。

在前述相同条件下使 23 与甲锡烷基衍生物 27 进行杂芳基偶联反应得到 25, 具有非常好的收率。

5 可通过用甲醇的盐酸溶液进行酸催化的甲醇解来实施所述 *N*-乙酰基的去保护。可通过用 HBr 处理来实现 25a→26 的转化。化合物 26 是一种仅一个氮受保护的新 varioline B 衍生物。

已经得到 varioline B 的几种衍生物, 其中三种的差别仅是一个基团的变化: 5a 为 dehydroxyvarioline B、5b 为 methylvarioline B 和 26 为 tosylvarioline B。

10 可按照用于 23 的相同条件除去 26 的甲苯磺酰基, 得到 varioline B。

按照类似的试验方法, 由 23c 可制得化合物 25c, 由 25c 又可制得吡啶环的衍生物。

15 我们以前的试验表明杂芳族锡衍生物和 13b、17 和 24 的偶联具有很好的结果, 使通式中的 R¹ 具有多样性。

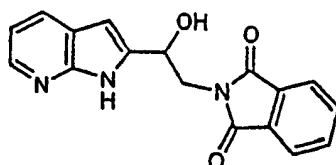
我们已经研究出一种通用的合成方法, 该方法不仅可用于合成这类海洋生物碱的这些基团, 而且还可用于天然产物的其它衍生物。

20 本申请要求在先申请的优先权。为了使在先申请的所有内容均包括本说明书中, 我们特别地通过引用该公开而将其结合到本文中来。

实施例

实施例 1

2-(1-羟基-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基)-7-氮杂吲哚(8a)



25

往经冷却(-78°C)的 7-氮杂吲哚(7.6 g, 64 mmol)的无水 THF(150 ml)溶液中加入正丁基锂(44 ml, 1.6 M 的己烷溶液), 将所得混合液搅

拌 10 分钟。使无水 CO₂ 通过所述混合液鼓泡 40 分钟。蒸发溶剂，将剩余物溶解在新鲜的无水 THF(400 ml)中。将溶液在-78℃下冷却，加入叔丁基锂(42 ml, 1.7 M 的己烷溶液)。搅拌所述混合液 20 分钟。缓慢加入邻苯二甲酰亚氨基乙醛(ftalimidoacetaldehyde)(14 g, 71mmol)的 THF(400 ml)溶液。1.5 小时后，用饱和 NH₄Cl 水溶液(100 ml)猝灭所述反应液，蒸发有机溶剂。将混合物溶解在二氯甲烷中，用水洗涤。将有机溶液干燥并蒸发。混合物经快速柱层析纯化。用 CH₂Cl₂/丙酮(95/5)洗脱，得到 7-氮杂吲哚(3.8 g, 50%)，接着用 CH₂Cl₂/MeOH(98/2)洗脱得到 **8a**(8.7 g, 44%)的白色固体。
mp 231-232°C (CH₂Cl₂/MeOH).

IR (KBr) ν 3200 (m, NH), 1760 (s, C=O), 1704 (s, NCO), 1427 (m, C-N), 1395 (m, C-O).

¹H-NMR (DMSO-*d*⁶, 200 MHz) δ 3.88 (dd, *J* 13.6 和 6.0, 1H, H2'), 4.00 (dd, *J* 13.6 和 7.8, 1H, H2'), 5.06 (ddd, *J* 7.8, 6.0 和 5.2, 1H, H1'), 5.83 (d, *J* 5.2, 1H, OH), 6.34 (d, *J* 1.8, 1H, H3), 6.99 (dd, *J* 8.0 和 4.8, 1H, H5), 7.81-7.88 (m, 4H, Phth), 7.89 (dd, *J* 8.0 和 1.4, 1H, H4), 8.14 (dd, *J* 4.8 和 1.4, 1H, H6), 11.75 (brs, 1H, NH).

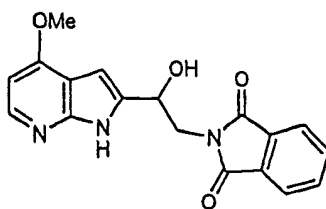
¹³C-NMR (DMSO-*d*⁶, 75 MHz) δ 43.6 (t, C2'), 64.4 (d, C1'), 96.8 (d, C3), 115.4 (d, C5), 119.8 (s, C3a), 123.0 (d, Phth- β), 127.6 (d, C4), 131.6 (s, Phth-ipso), 134.3 (d, Phth- α), 140.8 (s, C2), 142.1 (d, C6), 148.6 (s, C7a), 167.7 (s, Phth-CO).

MS (EI) *m/z* 308 (M+1, 6), 307 (M⁺, 25), 244(8), 160(43), 147(邻苯二甲酰亚胺, 100), 119 (氮杂吲哚, 52).

对 C₁₇H₁₃N₃O₃ 的分析计算值: C(66.44), H(4.26), N(13.67); 实测值: C(65.11), H(4.26), N(13.37).

实施例 2

2-(1-羟基-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基)-4-甲氧基-7-氮杂吲哚(**8b**)



按照前述方法，由 4-甲氧基-7-氮杂吲哚(3.55 g, 24 mmol)的

THF(75 ml)溶液、n-BuLi(16.5 ml, 1.6 M 的己烷溶液), t-BuLi (16 ml, 1.7 M 的己烷溶液)和邻苯二甲酰亚氨基乙醛(5 g, 26 mmol)的 THF(100 ml)溶液得到粗制混合物, 将该混合物经快速柱层析纯化。用 CH₂Cl₂/丙酮(95/5)洗脱得到 4-甲氧基氮杂吲哚(2.06 g, 58%), 接着用

5 CH₂Cl₂/MeOH(98/2)洗脱得到 **8b**(3.68 g, 43%)的白色固体。

mp 225-226°C (CH₂Cl₂/MeOH).

IR (KBr) ν 3500 (s, NH/OH), 1702 (s, C=O), 1594 (m), 1395 (m).

¹H-NMR (DMSO-*d*⁶, 300 MHz) δ 3.88 (s, 3H, Me), 3.86 (dd, *J* 13.8 和 6.0, 1H, H2'), 3.95 (dd, *J* 13.8 和 7.8, 1H, H2'), 5.00 (ddd, *J* 7.8, 6.0 和 5.1, 1H, H1'), 5.73 (d, *J* 5.1, 1H, OH), 6.30 (d, *J* 1.8, 1H, H3), 6.58 (d, *J* 5.4, 1H, H5), 7.83 (m, 4H, Phth), 8.02 (d, *J* 5.4, 1H, H6), 11.65 (br, 1H, NH).

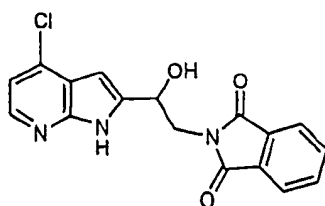
¹³C-NMR (DMSO-*d*⁶, 75 MHz) δ 43.6 (t, C2'), 55.3 (q, Me), 64.2 (d, C1'), 94.0 (d, C5), 97.8 (d, C3), 109.5 (s, C3a), 123.0 (d, Phth- β), 131.6 (s, Phth-*ipso*), 134.3 (d, Phth- α), 138.1 (s, C2), 144.2 (d, C6), 150.3 (s, C7a*), 158.5 (s, C4*), 167.7 (s, Phth-CO).

MS (EI) *m/z* 338 (M+1, 4), 337 (M⁺, 20), 319 (M-H₂O, 44), 177 (100).

对 C₁₈H₁₅N₃O₄·1/4H₂O 的分析计算值: C(63.25), H(4.57), N(12.29); 实测值: C(63.32), H(4.54), N(12.07)。

10 实施例 3

4-氯-2-(1-羟基-2-邻苯二甲酰亚氨基乙基)-7-氮杂吲哚(**8c**)



按照前述方法, 由 4-氯-7-氮杂吲哚(5 g, 33 mmol)的 THF(100 ml)溶液、n-BuLi(20 ml, 1.6 M 的己烷溶液), t-BuLi (20 ml, 1.7 M 的己烷溶液)和邻苯二甲酰亚氨基乙醛(7.5 g, 39 mmol)的 THF(140 ml)溶液得到粗制混合物, 将该混合物经快速柱层析纯化。用 CH₂Cl₂/丙酮(95/5)洗脱得到 4-氯氮杂吲哚(4 g, 80%), 接着用 CH₂Cl₂/MeOH(98/2)洗脱得到 **8c**(1.5 g, 12%)的白色固体。

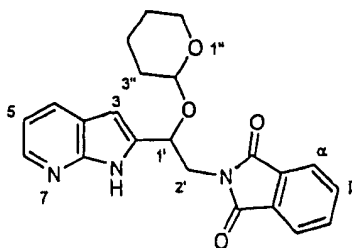
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) δ 3.86 (m, 1H, H2'), 3.95 (m, 1H, H2'), 5.01 (m, 1H, H1'), 5.92 (d, J 5.2, 1H, OH), 6.41 (s, 1H, H3), 7.14 (d, J 5.6, 1H, H5), 7.84 (m, 4H, Phth), 8.11 (d, J 5.6, 1H, H6), 11.75 (br, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ 43.6 (t, C2'), 64.3 (d, C1'), 94.9 (d, C3), 115.3 (d, C5), 118.7 (s, C3a), 123.0 (d, Phth- β), 131.6 (s, Phth-*ipso*), 133.3 (s, C2), 134.3 (d, Phth- α), 142.2 (s, C4), 142.8 (d, C6), 49.2 (s, C7a), 167.7 (s, Phth-CO).

MS (EI) m/z 342 ($M+1$, 4), 341 (M^+ , 20), 323 ($M-H_2O$, 44), 177 (100).

实施例 4

2-[2-邻苯二甲酰亚氨基-1-(2,3,5,6-四氢吡喃-2-基)氧乙基]-7-氮杂吲哚



5

往 **8a** (10.2 g, 33 mmol) 的 CHCl_3 (1 升) 溶液中加入 6N HCl 的无水苯 (180 ml) 溶液。往所得混合液中加入 2,3-二氢吡喃 (46 ml, 330 mmol)。将反应液回流 7 小时。将所述混合液冷却后, 用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤, 干燥并蒸发。所得混合物经快速柱层析纯化。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (97/3) 洗脱得到 2-[2-邻苯二甲酰亚氨基-1-(2,3,5,6-四氢吡喃-2-基)氧乙基]-7-氮杂吲哚 (10.8 g, 87%) 的非对映异构体混合物 (1:1), 为白色固体。

10

IR (薄膜法) ν 1717 (s, C=O), 1390 (m, C-O), 1026 (m, C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.30-1.80 (m, 6H, H3'', H4'' 和 H5''), 3.25-3.45 (m, 2H, H2'), 3.80, 3.98, 4.22 和 4.38 (m, dd, J 14.0 和 4.4, dd, J 14.8 和 2.0 和 dd, J 14.0 和

9.4, 2H, H6''), 4.58 和 4.72 (dd, J 3.2 和 2.8 和 dd, J 3.4 和 3.0, 1H, H2''), 5.30 和 5.39 (dd, J 8.4 和 5.2 和 dd, J 9.2 和 4.0, 1H, H1'), 6.47 和 6.51 (d, J 1.8 和 d, J 1.8, 1H, H3), 7.08 和 7.15 (dd, J 8.2 和 4.8 和 dd, J 8.2 和 5.2, 1H, H5), 7.69 (m, 2H, Phth- β), 7.86 (m, 2H, Phth- α), 7.86 (m, 1H, H4), 8.43 和 8.63 (dd, J 4.8 和 1.6 和 dd, J 5.0 和 1.7, 1H, H7), 10.8 和 12.5 (br, 1H, NH).

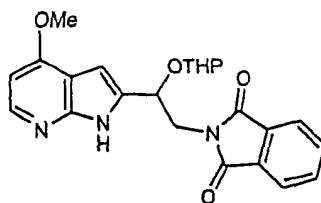
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 18.8 和 19.9 (t, C3''*), 25.0 和 25.2 (t, C4''*), 30.2 和 30.8 (t, C5''*), 41.6 和 42.8 (t, C6''), 61.8 和 63.6 (t, C2'), 69.3 和 71.7 (d, C1'), 95.5 和 97.9 (d, C2''), 100.3 和 100.8 (d, C3), 115.9 (d, C5), 120.6 和 120.7 (s, C3a), 123.2 和 123.4 (d, Phth- β), 128.7 和 128.8 (d, C4), 131.8 和 132.0 (s, Phth-*ipso*), 133.9 和 134.0 (d, Phth- α), 136.5 和 137.8 (s, C2), 143.1 (d, C6), 148.7 和 149.2 (s, C7a), 168.1 (s, Phth-CO).

MS (EI) m/z 391 (M^+ , 1), 307 (M-THP, 9), 147 (38), 85 (100).

对 $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C(65.99), H(5.54), N(10.49); 实测值: C(66.02), H(5.80), N(10.28)。

5 实施例 5

4-甲氧基-2-[2-邻苯二甲酰亚氨基-1-(2,3,5,6-四氢吡喃-2-基)氧乙基]-7-氮杂吲哚



按照制备 2-[2-邻苯二甲酰亚氨基-1-(2,3,5,6-四氢吡喃-2-基)氧乙基]-7-氮杂吲哚的相同方法, 由 **8b**(3.8 g, 11 mmol)的 CHCl_3 (350 ml) 溶液、6N HCl 的苯(35 ml)溶液和 2,3-二氢吡喃(10 ml, 110 mmol)得到 4-甲氧基-2-[2-邻苯二甲酰亚氨基-1-(2,3,5,6-四氢吡喃-2-基)氧乙基]-7-氮杂吲哚(3.07 g, 65%)的非对映异构体混合物(1:1)。

IR(薄膜法) ν 1714 (s, C=O), 1392 (m, C-O), 1026 (m, C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1.30-1.80 (m, 6H, H3'', H4'' 和 H5''), 3.25-3.45 (m, 2H, H2'), 3.99 和 4.01 (s, 3H, OMe), 3.96, 4.08, 4.28 和 4.39 (dd, J 13.5 和 3.9, dd, J 13.8 和 4.6, dd, J 13.8 和 8.5 和 dd, J 13.5 和 9.6, 2H, H6''), 4.57 和 4.73 (brt, J 3.2 和 brt, J 3.4, 1H, H2''), 5.25 和 5.33 (dd, J 6.9 和 2.4 和 dd, J 9.9 和 4.1, 1H, H1'), 6.54 和 6.58 (brs 和 brs, 1H, H3), 6.56 和 6.62 (d, J 5.7 和 d, J 5.7, 1H, H5), 7.68 (m, 2H, Phth- β), 7.83 (m, 2H, Phth- α), 8.38 和 8.57 (d, J 5.7 和 d, J 5.7, 1H, H7), 11.7 (br, 1H, NH).

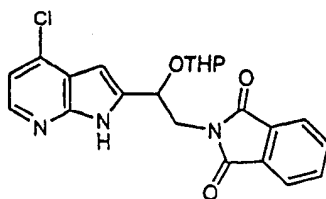
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 18.9 和 19.5 (t, C3''*), 25.0 和 25.3 (t, C4''*), 30.2 和 30.7 (t, C5''*), 42.0 和 43.0 (t, C6''), 55.4 (q, MeO), 61.7 和 62.9 (t, C2'), 69.4 和 71.5 (d, C1'), 94.4 和 95.3 (d, C2''), 97.7 (d, C5), 97.8 和 100.1 (d, C3), 110.5 (s, C3a), 123.1 和 123.2 (d, Phth- β), 132.1 和 132.1 (s, Phth-*ipso*), 133.8 和 133.9 (d, Phth- α), 134.0 和 135.2 (s, C2), 144.9 和 145.1 (d, C6), 150.6 和 151.1 (s, C7a*), 159.8 (s, C4*), 168.1 (s, Phth-CO).

MS (EI) m/z 422 ($M+1$, 2), 421 (M^+ , 4), 337 (M -THP, 15), 177 (100).

HRMS m/z 对 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5$ 的计算值: 421.1637; 实测值: 421.1625.

实施例 6

5 4-氯-2-[2-邻苯二甲酰亚氨基-1-(2,3,5,6-四氢吡喃-2-基)氧乙基]-7-氮杂吲哚



按照制备 2-[2-邻苯二甲酰亚氨基-1-(2,3,5,6-四氢吡喃-2-基)氧乙基]-7-氮杂吲哚的相同方法, 由 **8c** (1.3 g, 3.8 mmol) 的 CHCl_3 (50 ml) 溶液, 6N HCl 的苯 (5 ml) 溶液和 2,3-二氢吡喃 (1.7 ml, 19 mmol) 得到 4-氯-2-[2-邻苯二甲酰亚氨基-1-(2,3,5,6-四氢吡喃-2-基)氧乙基]-7-氮杂吲哚 (1.0 g, 63%) 的非对映异构体混合物 (1: 1).

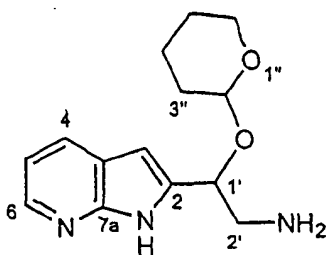
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.30-1.80 (m, 6H, H3'', H4'' 和 H5''), 3.25-3.45 (m, 2H, H2'), 3.96-4.39 (m, 2H, H6''), 4.58 和 4.72 (m, 1H, H2''), 5.30 和 5.40 (dd, J 8.4 和 4.4 和 dd, J 9.2 和 4.0, 1H, H1'), 6.58 和 6.63 (d, J 2.2 和 d, J 2.2, 1H, H3), 7.13 和 7.20 (d, J 5.2 和 d, J 5.2, 1H, H5), 7.70 (m, 2H, Phth- β), 7.86 (m, 2H, Phth- α), 8.35 和 8.55 (d, J 5.2 和 d, J 5.2, 1H, H7), 11.7 (br, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 18.9 和 19.5 (t, C3''*), 25.0 和 25.3 (t, C4''*), 30.2 和 30.8 (t, C5''*), 41.8 和 42.9 (t, C6''), 61.9 和 63.5 (t, C2'), 69.2 和 71.6 (d, C1'), 95.5 和 96.4 (d, C2''), 98.8 和 100.7 (d, C3), 116.1 (d, C5), 116.3 (s, C3a), 123.1 和 123.3 (d, Phth- β), 131.7 和 132.0 (s, Phth-ipso), 133.8 和 133.9 (d, Phth- α), 134.0 (s, C2), 143.2 和 143.3 (d, C6).

MS (EI) m/z 426 ($M+1$, 2), 425 (M^+ , 5), 341 (M -THP, 14), 177 (100).

实施例 7

2-[2-氨基-1-(2,3,5,6-四氢吡喃-2-基)氧乙基]-7-氮杂吲哚(9a)



5

往 2-[2-邻苯二甲酰亚氨基-1-(2,3,5,6-四氢吡喃-2-基)氧乙基]-7-氮杂吲哚(10.2 g, 26 mmol)的 EtOH(630 ml)溶液中加入 $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.53 ml, 31 mmol)。将所得混合液回流 3 小时。蒸发溶剂, 将剩余物溶解在 CH_2Cl_2 中, 用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。水层用 CH_2Cl_2 萃取

10 3 次。将有机溶液一起蒸发得到 9a (6.72 g, 100%)的非对映异构体混合物(1:1), 为淡橙色固体。

IR (薄膜法) ν 3200 (m, NH), 1421 (m, C-N), 1022 (m, C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.40-1.90 (m, 6H, H3'', H4'' 和 H5''), 3.20 (m, 2H, H2'), 3.48 和 3.90 (m, 1H, H6''), 4.60 和 4.85 (brt, J 3.5 和 m, 1H, H2'') 4.85 和 4.97 (m 和 brt, J 5.7, 1H, H1'), 6.32 和 6.43 (s, 1H, H3), 7.03 和 7.07 (dd, J 6.6 和 4.8 和 dd, J 6.6 和 5.0, 1H, H5), 7.85 和 7.90 (dd, J 6.6 和 1.4, 1H, H4), 8.29 和 8.36 (dd, J 4.8 和 1.4 和 dd, J 5.0 和 1.4, 1H, H7), 10.9 和 12.5 (br, NH).

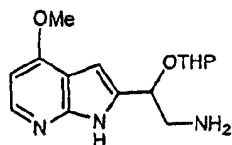
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 19.7 和 20.0 (t, C3''*), 25.1 和 25.3 (t, C4''*), 30.6 和 30.9 (t, C5''*), 45.3 和 47.3 (t, C6''), 62.9 和 63.5 (t, C2'), 73.4 和 75.5 (d, C1'), 96.1 和 97.3 (d, C2''), 99.8 和 99.9 (d, C3), 115.6 (d, C5), 120.7 (s, C3a), 128.4 和 128.5 (d, C4), 138.3 和 139.0 (s, C2), 142.2 和 142.3 (d, C6), 148.5 和 149.0 (s, C7a).

MS (CI, CH_4) m/z 263 ($M+1$, 15), 262 (M^+ , 100).

HRMS m/z 对 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{H}$ 的计算值: 262.1555; 实测值: 262.1557.

实施例 8

5 2-[2-氨基-1-(2,3,5,6-四氢吡喃-2-基)氧乙基]-4-甲氧基-7-氮杂吲哚(9b)



按照制备 9a 的相同方法, 以 4-甲氧基-2-[2-邻苯二甲酰亚氨基-1-(2,3,5,6-四氢吡喃-2-基)氧乙基]-7-氮杂吲哚(2.9 g, 10 mmol)的 EtOH(100 ml)溶液和 $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (420 μl , 15 mmol)为原料, 经过 3 小
10 时的反应得到 9b (1.9 g, 95%)的非对映异构体混合物(1 : 1).

IR(薄膜法) ν 3150 (m, NH), 1590 (m, C=C), 1329 (m, C-N), 1114 (m, C-O).

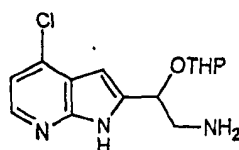
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.40-1.90 (m, 6H, H3''-H5''), 3.19 (m, 2H, H2'), 3.48 和 3.90 (m, 1H, H6''), 3.99 和 4.00 (s, 3H, MeO), 4.60 和 4.85 (m, 1H, H2'') 4.85 和 4.97 (m 和 brt, J 5.7, 1H, H1'), 6.42 和 6.51 (s, 1H, H3), 6.51 和 6.55 (d, J 5.4, 1H, H5), 8.23 和 8.30 (d, J 5.4, 1H, H7).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 20.0 (t, C3''*), 25.2 和 25.4 (t, C4''*), 30.7 和 30.9 (t, C5''*), 45.4 和 47.4 (t, C6''), 55.4 和 55.5 (q, MeO), 62.9 和 63.4 (t, C2'), 73.5 和 75.5 (d, C1'), 94.7 和 96.1 (d, C2''*), 97.1 和 99.6 (d, C3), 97.6 (d, C5), 110.5 (s, C3a), 135.8 和 136.5 (s, C2), 144.3 和 144.4 (d, C6), 150.3 和 151.3 (s, C4*), 159.4 和 159.5 (s, C7a*).

MS (CI, CH_4) m/z 291 (M^+ , 2), 262 ($\text{M-CH}_2\text{NH}_3$, 12), 190 (M-THPO , 8), 177 (100).

实施例 9

2-[2-氨基-1-(2,3,5,6-四氢吡喃-2-基)氧乙基]-4-氯-7-氮杂吡啶(9c)



5

按照制备 9a 的相同方法, 以 4-氯-2-[2-邻苯二甲酰亚氨基-1-(2,3,5,6-四氢吡喃-2-基)氧乙基]-7-氮杂吡啶(950 mg, 2.2 mmol)的 EtOH(50 ml)溶液和 $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (250 μl , 4.4 mmol)为原料, 经过 3 小时的反应得到 9c (640 mg, 97%)的非对映异构体混合物(1 : 1)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.40-1.90 (m, 6H, H3''-H5''), 3.19 (m, 2H, H2'), 3.50 和 3.95 (m, 1H, H6''), 4.60 和 4.85 (m, 1H, H2'') 4.85 和 4.97 (brt, 1H, H1'), 6.46 和 6.54 (s, 1H, H3), 7.07 和 7.10 (d, J 5.4, 1H, H5), 8.19 和 8.25 (d, J 5.4, 1H, H7).

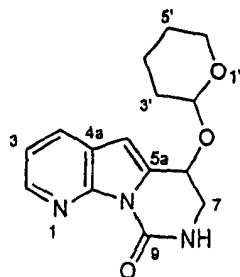
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 19.8 和 20.1 (t, C3''*), 25.1 和 25.3 (t, C4''*), 30.6 和 30.9 (t, C5''*), 45.2 和 47.1 (t, C6''), 63.1 和 63.7 (t, C2'), 73.1 和 75.1 (d, C1'), 96.0 和 96.4 (d, C2''*), 98.3 和 100.2 (d, C3), 115.8 (d, C5), 120.1 和 120.4 (s, C4), 135.6 和 135.8 (s, C4), 139.1 和 139.8 (s, C3a), 142.4 和 142.5 (d, C6), 148.9 和 149.5 (s, C7a).

10

MS (CI, CH_4) m/z 295 (M^+ , 2), 266 ($\text{M-CH}_2\text{NH}_3$, 12), 194 (M-THPO , 8), 177 (100).

实施例 10

6,7,8,9-四氢-6-(2,3,5,6-四氢吡喃-2-基)氧基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮 (10a)



5 将 **9a** (7.4 g, 28 mmol) 和 DIPEA (5 ml, 28 mmol) 的 CH_2Cl_2 (300 ml) 溶液缓慢加入到三光气 (2.82 g, 10 mmol) 的 CH_2Cl_2 (740 ml) 溶液中, 室温下将所得混合液搅拌 30 分钟。用饱和 NH_4Cl 水溶液和水洗涤有机混合液。将有机溶液干燥并蒸发得到 **10a** (6.06 g, 76%) 的非对映异构体混合物 (1 : 1)。

IR (KBr) ν 3252 (m, NH), 1716 (s, C=O), 1407 (m, C-N), 1302 (m, C-O).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.40-1.80 (m, 6H, H3', H4' 和 H5'), 3.45-4.00 (m, 2H, H7 和 H6'), 3.90 (m, 2H, H7 和 H6'), 4.71 和 4.94 (m, 1H, H2'), 5.04 和 5.10 (dd, J 3.2 和 3.0 和 t, J 4.4, 1H, H6), 6.56 和 6.59 (s, 1H, H5), 6.79 和 7.00 (br, 1H, NH), 7.20 和 7.22 (dd, J 7.6 和 4.8 和 dd, J 8.0 和 4.8, 1H, H3), 7.89 和 7.93 (dd, J 7.6 和 1.8 和 dd, J 8.0 和 1.8, 1H, H4), 8.54 和 8.57 (dd, J 4.8 和 1.8 和 dd, J 4.8 和 1.4, 1H, H2).

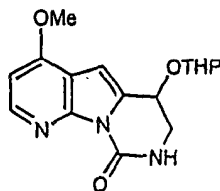
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 18.9 和 19.3 (t, C4'), 25.3 和 25.4 (t, C5'), 30.1 和 30.4 (t, C3'), 43.5 和 45.3 (t, C6'), 62.2 和 62.6 (t, C7), 63.2 和 64.3 (d, C6), 95.7 和 96.7 (d, C2'), 102.3 和 103.7 (d, C5), 118.6 (d, C3), 121.3 和 121.7 (s, C4a), 129.1 和 129.2 (d, C4), 133.5 和 136.1 (s, C5a), 145.2 和 145.6 (d, C2), 148.0 和 148.1 (s, C10a), 149.8 和 150.2 (s, C9).

MS (CI, CH_4) m/z 289 ($M+1$, 6), 288 (M^+ , 25), 204 (M -THP, 23), 85 (THP, 100).

HRMS m/z 对 $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}$ 的计算值: 288.1348; 实测值: 288.1352.

实施例 11

6,7,8,9-四氢-6-(2,3,5,6-四氢吡喃-2-基)氧基-4-甲氧基-吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮(10b)



5 按照制备 10a 的相同方法，以三光气(20 mg, 0.07 mmol)的 CH_2Cl_2 (3 ml)溶液、9b (58 mg, 0.20 mmol)和 DIPEA (34 μl , 0.20 mmol)的 CH_2Cl_2 (3 ml)溶液为原料，在室温下反应 30 分钟，粗混合物经快速柱层析纯化。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98/2)洗脱得到 10b (40 g, 63%)的非对映异构体混合物(1 : 1)。

IR (KBr) ν 3258 (m, NH), 1714 (s, C=O), 1566 (m, C=N), 1290 (m, C-O).

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 1.40-1.80 (m, 6H, H3', H4' 和 H5'), 3.45 和 3.95 (m, 2H, H6'), 3.65 和 3.75 (m, 2H, H7), 4.00 (s, 3H, MeO), 4.67 和 4.94 (m, 1H, H2'), 4.99 和 5.07 (m, 1H, H6), 6.20 和 6.30 (br, 1H, NH), 6.65 和 6.66 (s, 1H, H5), 6.69 (d, J 5.9, 1H, H3), 8.44 和 8.46 (d, J 5.9, 1H, H2).

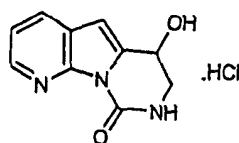
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 18.7 和 19.4 (t, C4'), 25.3 和 25.4 (t, C5'), 30.1 和 30.3 (t, C3'), 43.5 和 45.3 (t, C6'), 61.9 和 62.6 (t, C7), 62.9 和 63.9 (d, C6), 95.5 和 96.2 (d, C2'), 99.6, 100.6 和 101.1 (d, C3 和 C5), 130.9 (s, C5a), 147.3 和 147.7 (d, C2), 149.9 和 150.3 (s, C10a or C4), 159.7 (s, C9).

MS (EI) m/z 318 ($M+1$, 2), 317 (M^+ , 28), 233 (22), 217 (66), 216 (65), 177 (100), 85 (THP, 100).

HRMS m/z 对 $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ 的计算值: 317.1376; 实测值: 317.1383。

实施例 12

15 6,7,8,9-四氢-6-羟基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮



往 10a (6 g, 21 mmol)的二氯甲烷(400 ml)溶液中加入 4N 的 HCl

水溶液(400 ml)。在室温下搅拌45分钟后,两层分离。有机溶液用4N的HCl水溶液萃取。将水溶液过滤,蒸发得到6,7,8,9-四氢-6-羟基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮(5 g, 100%)的盐酸盐,为淡橙色固体。

5

6,7,8,9-四氢-6-羟基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮盐酸盐

IR (KBr) ν 3500 (s, OH), 1721 (s, C=O), 1638 (m, C=C), 1503 (m, C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz) δ 3.61 (dd, J 13.0 和 5.0, 1H, H7), 3.77 (dd, J 13.0 和 4.0, 1H, H7), 5.23 (dd, J 5.0 和 4.0, 1H, H6), 7.05 (s, 1H, H5), 7.86 (dd, J 8.0 和 6.0, 1H, H3), 8.56 (dd, J 6.0 和 1.2, 1H, H2), 8.86 (dd, J 8.0 和 1.2, 1H, H4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 75 MHz) δ 45.8 (t, C7), 59.6 (d, C6), 101.9 (d, C5), 119.0 (d, C3), 127.1 (s, C4a), 124.3 (d, C4), 137.4 (s, C5a), 139.4 (d, C2), 141.9 (s, C10a), 149.0 (s, C9).

MS (CI, NH_3) m/z 205 ($M+1$, 3), 204 (M^+ , 4), 180 (100), 163 (50), 130 (90).

HRMS m/z 对 $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值: 204.0773; 实测值: 204.0772。

10

连续用二氯甲烷萃取6,7,8,9-四氢-6-羟基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮盐酸盐的饱和 Na_2CO_3 水溶液得到共轭碱。

6,7,8,9-四氢-6-羟基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮

IR (KBr) ν 3400 (m, NH/OH), 1707 (s, C=O), 1468 (m, C-N), 1408 (m, C-N), 1297 (m, C-O).

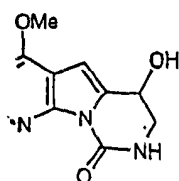
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 3.27 (m, 1H, H7), 3.42 (m, 1H, H7), 4.90 (dd, J 9.3 和 5.1, 1H, H6), 5.88 (d, J 5.1, 1H, OH), 6.54 (s, 1H, H5), 7.21 (dd, J 7.4 和 4.2, 1H, H3), 7.88 (br, 1H, NH), 7.99 (brd, J 7.4, 1H, H2), 8.30 (brd, J 4.2, 1H, H4).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ 41.0 (t, C7), 55.7 (d, C6), 95.4 (d, C5), 113.8 (d, C3), 116.7 (s, C4a), 124.2 (d, C4), 135.4 (s, C5a), 139.3 (d, C2), 142.9 (s, C10a*), 143.8 (s, C9*).

15

实施例 13

6,7,8,9-四氢-6-羟基-4-甲氧基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮



5 往 10b (25 mg, 0.08 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液中加入 4N 的 HCl 水溶液(5 ml), 室温下将所得混合液搅拌 45 分钟。分离出有机溶液, 用 4N 的 HCl 水溶液萃取。过滤水溶液并蒸发得到 6,7,8,9-四氢-6-羟基-4-甲氧基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮(20 mg, 95%)的盐酸盐, 为淡橙色固体。

IR(薄膜法) ν 3244 (m, NH), 1718 (s, C=O), 1627 (s, NCO), 1505 (m, C=N), 1298 (m, C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz) δ 3.56 (dd, J 13.6 和 4.8, 1H, H7), 3.71 (dd, J 13.6 和 3.6, 1H, H7), 4.29 (s, 3H, MeO), 5.11 (dd, J 4.8 和 3.6, 1H, H6), 6.91 (s, 1H, H5), 7.40 (d, J 6.9, 1H, H3), 8.42 (d, J 6.9, 1H, H2).

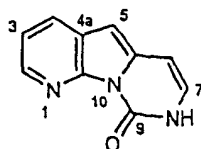
$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 75 MHz) δ 48.9 (t, C7), 60.5 (q, Me), 62.3 (d, C6), 101.7 (d, C5), 105.5 (d, C3), 117.4 (s, C4a), 137.0 (s, C5a), 140.6 (d, C2), 141.4 (s, C10a), 151.9 (s, C9), 169.0 (s, C4).

MS (EI) m/z 234 ($M+1$, 12), 233 (M^+ , 77), 215 ($M-\text{H}_2\text{O}$, 17), 55 (100).

10 HRMS m/z 对 $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ 的计算值: 233.0800; 实测值: 233.0813.

实施例 14

8,9-二氢吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮(11a)



15 往经冷却(0°C)的 6,7,8,9-四氢-6-羟基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮(1 g, 4.2 mmol)和 TEA (1.74 ml, 13 mmol)的二氯甲烷(200 ml)溶液中滴加 MsCl(320 μl , 4.2 mmol)。在相同温度下将所述反应混合液搅拌 30 分钟, 将有机溶液用饱和 NH_4Cl 水溶液和水洗涤。将有机溶液干燥并蒸发得到 11a (730 mg, 95%)的白色固体, 产物没有进

一步纯化。

mp 265-266°C (MeOH).

IR (KBr) ν 3424 (m, NH), 1721 (s, C=O), 1691 (m, NCO), 1633 (m, C=C), 1408 (m, C=N), 1380 (m), 1303 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d^6 , 300 MHz) δ 6.50 (d, J 7.4, 1H, H6), 6.60 (s, 1H, H5), 6.97 (dd, J 7.4 和 5.3, 1H, H7), 7.37 (dd, J 8.0 和 4.7, 1H, H3), 8.08 (dd, J 8.0 和 1.7, 1H, H4), 8.39 (dd, J 4.7 和 1.7, 1H, H2), 10.81 (brd, J 5.3, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d^6 , 75 MHz) δ 94.9 (d, C5), 98.0 (d, C6), 119.8 (d, C3), 123.1 (s, C4a), 127.5 (d, C4), 128.0 (d, C7), 137.0 (s, C5a), 142.5 (d, C2), 145.6 (s, C10a*), 146.7 (s, C9*).

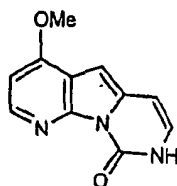
MS (EI) m/z 186 ($M+1$, 18), 185 (M^+ , 15), 157 ($M-\text{CO}$, 10)

(CI, NH_3) m/z 204 ($M+18$, 12), 187 ($M+2$, 14), 186 ($M+1$, 100), 109 (48).

HRMS m/z 对 $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ 的计算值: 185.0589, 实测值: 185.0593.

5 实施例 15

8,9-二氢-4-甲氧基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮(11b)



按照制备 11a 的相同方法, 以 6,7,8,9-四氢-6-羟基-4-甲氧基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮(113 mg, 0.42 mmol)、TEA (195 μl , 1.25 mmol)和 MsCl(32 μl , 0.42 mmol)的二氯甲烷(20 ml)溶液为原料, 反应 30 分钟得到 11b (74 mg, 85%)的白色固体, 产物没有进一步纯化。

IR (KBr) ν 3380 (m, NH), 1721 (s, C=O), 1693 (m, NCO), 1633 (m, C=C), 1500 (m, C=N), 1294 (m, C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d^6 , 500 MHz) δ 3.98 (s, 3H, Me), 6.44 (d, J 7.5, 1H, H6), 6.54 (s, 1H, H5), 6.89 (dd, J 7.5 和 2.0, 1H, H7), 6.96 (d, J 5.5, 1H, H3), 8.26 (d, J 5.5, 1H, H2).

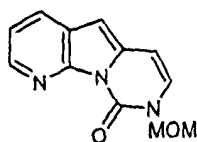
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d^6 , 75 MHz) δ 55.5 (q, Me), 92.6 (d, C5), 98.9 (d, C6), 101.0 (d, C3), 124.7 (d, C7), 114.0 (s, C4a), 134.1 (s, C5a), 144.9 (d, C2), 146.5 (s, C9), 147.7 (s, C10a), 159.1 (s, C4).

MS (EI) m/z 216 ($M+1$, 17), 215 (M^+ , 100), 214 ($M-1$, 11), 200 ($M-\text{Me}$, 59), 172 (48).

HRMS m/z 对 $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ 的计算值: 215.0694; 实测值: 215.0690。

实施例 16

5 8,9-二氢-8-甲氧基甲基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮(12)



往经冷却(0℃)的 11a (250 mg, 1.4 mmol)的 DMF (10 ml)溶液中加入 NaH (65 mg, 1.6 mmol)。将所得混合液搅拌 10 分钟,滴加入 MOMCl(103 μ l, 1.4 mmol)。在 0℃下搅拌所述混合液 1 小时,用水(1 ml)猝灭。蒸发出溶剂,将剩余物溶解在二氯甲烷中。有机溶液用 Na_2CO_3 水溶液洗涤,蒸发和经快速柱层析纯化。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(95/5)$ 洗脱得到 12 (267 mg, 87%)的白色固体。

IR(薄膜法) ν 1711 (s, C=O), 1642 (m, NCO), 1393 (m, C-O), 1175 (m, C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.41 (s, 3H, Me), 5.29 (s, 2H, CH_2), 6.37 (d, J 7.5, 1H, H6), 6.41 (s, 1H, H5), 7.81 (d, J 7.5, 1H, H7), 7.26 (dd, J 7.8 和 4.8, 1H, H3), 7.90 (dd, J 7.8 和 1.2, 1H, H4), 8.52 (dd, J 4.8 和 1.2, 1H, H2).

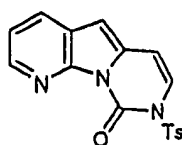
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 56.9 (q, Me), 78.0 (t, CH_2), 95.9 (d, C5), 99.6 (d, C6), 119.5 (d, C3), 123.3 (s, C4a), 127.9 (d, C4), 128.1 (d, C7), 135.1 (s, C5a), 143.7 (d, C2), 146.2 (s, C9), 147.1 (s, C10a).

MS (EI) m/z 230 ($M+1$, 30), 229 (M^+ , 100).

HRMS m/z 对 $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ 的计算值: 229.0851; 实测值: 229.0850。

实施例 17

8,9-二氢-8-(4-甲基苯基磺酰基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮



往经冷却(0℃)的 **11a** (500mg, 2.7mmol)的 DMF (30 ml)溶液中加入 NaH (130 mg, 3.2 mmol)。将所述混合液搅拌 10 分钟，随后加入对
 5 甲苯磺酰氯(570 mg, 3.0 mmol)的 DMF(10 ml)溶液。室温下将所述混合液搅拌 1 小时。用水(1 ml)猝灭。蒸发出溶剂，将剩余物溶解在乙酸乙酯中。有机溶液用 Na₂CO₃ 水溶液洗涤，蒸发并经快速柱层析纯化。用己烷/二氯甲烷(1/1)洗脱得到 8,9-二氢-8-(4-甲基苯基磺酰基)吡
 10 啶并[3',2':4,5]-吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮(360 mg, 40%)的白色固体。

IR(薄膜法) ν 1737 (s, C=O), 1642 (m, NCO), 1393 (s, SO₂), 1175 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.42 (s, 3H, Me), 6.45 (d, *J* 8.0, 1H, H6), 6.48 (s, 1H, H5), 7.27 (dd, *J* 8.2 和 4.7, 1H, H3), 7.34 (d, *J* 8.4, 2H, H3' 和 H5'), 7.65 (d, *J* 8.0, 1H, H7), 7.90 (dd, *J* 8.2 和 1.4, 1H, H4), 8.09 (d, *J* 8.4, 2H, H2' 和 H6'), 8.53 (dd, *J* 4.7 和 1.4, 1H, H2).

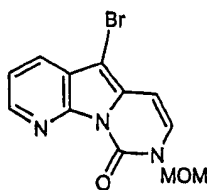
¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 21.8 (q, Me), 98.3 (d, C5), 100.2 (d, C6), 118.5 (s, C4'), 120.1 (d, C3), 123.6 (s, C4a), 123.7 (d, C4), 128.6 (d, C7), 129.6 (d, C3' 和 C5'), 129.8 (d, C2' 和 C6'), 133.8 (s, C5a), 141.8 (s, C1'), 144.6 (d, C2), 146.0 (s, C9).

MS (EI) *m/z* 340 (M+1, 7), 339 (M⁺, 32), 184 (M-Ts, 100).

HRMS *m/z* 对 C₁₇H₁₃N₃O₃S 的计算值: 339.0677; 实测值: 339.0682.

实施例 18

15 8,9-二氢-5-溴-8-甲氧基甲基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮 (13a)



将 NBS(78 mg, 0.44 mmol)分批加入到 0℃下的 **12a** (100 mg, 0.44

mmol)的二氯甲烷(30 ml)溶液中, 将混合液搅拌 10 分钟。将所述混合液用二氯甲烷(50 ml)稀释, 并用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤三次。将有机层干燥, 蒸发得到 **13a** (107 mg, 80%)的淡黄色固体, 产物没有进一步纯化。

IR(薄膜法) ν 1715 (s, C=O), 1640 (m, C=C), 1092 (m, C-O).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.39 (s, 3H, Me), 5.29 (s, 2H, CH₂), 6.43 (d, *J* 7.8, 1H, H₆), 6.90 (d, *J* 7.8, 1H, H₇), 7.33 (dd, *J* 8.1 和 4.8, 1H, H₃), 7.86 (dd, *J* 8.1 和 1.5, 1H, H₄), 8.54 (dd, *J* 4.8 和 1.5, 1H, H₂).

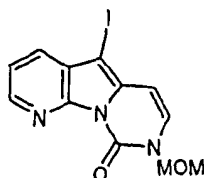
¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 57.0 (q, Me), 77.1 (s, C₅), 78.3 (t, CH₂), 97.7 (d, C₆), 120.1 (d, C₃), 122.7 (s, C_{4a}), 126.7 (d, C₄), 129.2 (d, C₇), 132.8 (s, C_{5a}), 144.8 (d, C₂), 146.2 (s, C₉), 146.5 (s, C_{10a}).

MS (EI) *m/z* 310 (⁸¹BrM+1, 5), 309 (⁸¹BrM⁺, 50), 308 (⁷⁹BrM+1, 5), 307 (⁷⁹BrM⁺, 50), 45 (MOM, 100).

HRMS *m/z* 对 C₁₂H₁₀⁷⁹BrN₃O₂ 的计算值: 306.9957; 实测值: 306.9956.

实施例 19

8,9-二氢-5-碘-8-甲氧基甲基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1, 2-c]嘧啶-9-酮
(**13b**)



往经冷却(0°C)的 **11a** (100 mg, 0.44 mmol)的 DMF (4 ml)溶液中同时加入碘(220 mg, 0.86 mmol)和 KOH (94 mg, 1.66 mmol)。在 0°C 下搅拌混合液 30 分钟。用 0.5% NH₃ 和 0.1% Na₂S₂O₅ 的水溶液(25 ml)猝灭所述混合液。将溶液用乙酸乙酯萃取, 有机溶液用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤两次。将有机层干燥, 蒸发得到 **13b** (96 mg, 62%)的淡黄色固体, 产物没有进一步纯化。

IR(薄膜法) ν 1714 (s, C=O), 1637 (m, C=C), 1089 (m, C-O).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 3.45 (s, 3H, Me), 5.36 (s, 2H, CH_2), 6.46 (d, J 8.1, 1H, H6), 6.99 (d, J 8.1, 1H, H7), 7.40 (dd, J 8.1 和 4.8, 1H, H3), 7.81 (dd, J 8.1 和 1.8, 1H, H4), 8.59 (dd, J 4.8 和 1.8, 1H, H2).

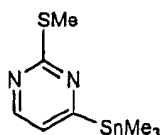
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 54.5 (s, C5), 57.1 (q, Me), 78.3 (t, CH_2), 99.6 (d, C6), 120.3 (d, C3), 125.5 (s, C4a), 128.6 (d, C4), 129.8 (d, C7), 136.5 (s, C5a), 144.9 (d, C2), 146.0 (s, C9), 146.3 (s, C10a).

MS (CI, NH_3) m/z 357 (M+2, 5), 356 (M+1, 30), 230 (100).

HRMS m/z 对 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{IN}_3\text{O}_2$ 的计算值: 354.9820; 实测值: 354.9823。

实施例 20

5 2-甲硫基-4-三甲基甲锡烷基嘧啶(15)



10 将 TBAF (5 ml, 1M 的 THF 溶液)滴加到 4-碘-2-甲亚磺酰基嘧啶 (800 mg, 3.2 mmol)、六甲基二锡(1 ml, 4.8 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (45 mg, 0.31 mmol)和 PPh_3 (90 mg, 0.62 mmol)的 THF(10 ml)溶液中。室温下将所得混合液搅拌 1.5 小时。真空除去溶剂, 剩余物经中性氧化铝柱层析纯化。用己烷/乙酸乙酯(99/1)洗脱得到 15 (585 mg, 65%)的无色油。

IR(薄膜法) ν 1539 (m, C=N), 1402 (m), 1306 (m), 1196 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.34 (s, 9H, 3Me), 2.54 (s, 3H, Me), 7.08 (d, J 4.5, 1H, H5), 8.26 (d, J 4.5, 1H, H6).

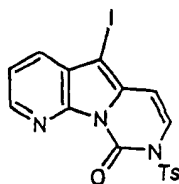
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ -9.5 (q, Me), 14.0 (q, Me), 124.5 (d, C5), 153.6 (d, C6), 171.4 (s, C2).

MS (EI) m/z 291 ($^{120}\text{SnM}^+$, 50), 276 ($^{120}\text{SnM-Me}$, 100).

15 HRMS m/z 对 $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}^{120}\text{Sn}$ 的计算值: 290.9977; 实测值: 290.9973。

实施例 21

8,9-二氢-5-碘-8-(4-甲基苯基磺酰基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮(17)



5 将NIS (133 mg, 0.59 mmol)分批加入到经冷却(0℃)的 11a (200 mg, 0.59 mmol)的二氯甲烷(20 ml)溶液中,在该温度下将所得混合液搅拌 30 分钟。将所述混合液用二氯甲烷(50 ml)稀释,用水洗涤两次。干燥有机层,蒸发得到 17 (218 mg, 80%)的淡黄色固体,产物没有进一步纯化。

IR (薄膜法) ν 1735 (s, C=O), 1636 (s, NCO), 1395 (m, C-N), 1368 (s, SO₂), 1175 (m), 1075 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.38 (s, 3H, Me), 6.43 (d, *J* 8.3, 1H, H6), 7.30 (m, 3H, H3, H3' 和 H5'), 7.68 (dd, *J* 8.1 和 1.5, 1H, H4), 7.72 (d, *J* 8.3, 1H, H7), 8.04 (d, *J* 8.4, 2H, H2' 和 H6'), 8.49 (dd, *J* 4.8 和 1.5, 1H, H2).

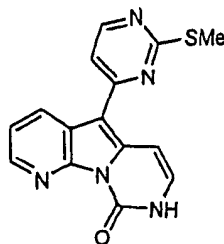
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 21.7 (q, Me), 56.9 (s, C5), 100.0 (d, C6), 120.7 (d, C3), 123.8 (s, C4'), 125.3 (d, C4), 125.7 (s, C4a), 129.0 (d, C7), 129.5 (s, C1'), 129.6 (d, C3' 和 C5'), 129.7 (d, C2' 和 C6'), 133.3 (s, C5a), 135.0 (s, C10a), 145.5 (d, C2), 146.1 (s, C9).

MS (EI) *m/z* 466 (M+1, 8), 465 (M⁺, 36), 310 (M-Ts, 100).

HRMS *m/z* 对 C₁₇H₁₂IN₃O₃S 的计算值: 464.9646; 实测值: 464.9649.

实施例 22

15 8,9-二氢-5-(2-甲基噻唑-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶-9-酮(18)



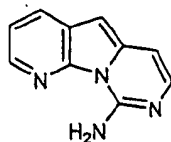
将 **17** (50 mg, 0.11 mmol)、2-甲硫基-4-三甲基甲锡烷基嘧啶(93 mg, 0.32 mmol)、Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0.011 mmol)、PPh₃ (6 mg, 0.022 mmol)、LiCl (14 mg, 0.32 mmol)和 CuI (4 mg, 0.011 mmol)的二噁烷(2 ml)溶液回流 5 小时。蒸发出溶剂,粗产物经快速柱层析纯化。用 CH₂Cl₂/MeOH/
5 NH₃ 水溶液(4/4/2)洗脱得到 **18** (4 mg, 12%)。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 2.60 (3H, s, MeS), 7.20 (1H, d, *J* 6.3, H7), 7.42 (1H, dd, *J* 7.5 和 4.2, H3), 7.45 (1H, d, *J* 5.7, H5'), 7.70 (1H, d, *J* 6.3, H6), 8.22 (1H, d, *J* 4.2, H2), 8.39 (1H, d, *J* 5.7, H6'), 8.73 (1H, d, *J* 7.5, H4).

MS (APCI) AP- *m/z* 309 (M⁺, 20), 308 (M-1, 90), 307 (M-2, 100); AP+ *m/z* 331(M+Na, 10), 310 (M+1, 20), 309 (M⁺, 25).

实施例 23

9-氨基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(19a)



10

由 **11a** :

将 TMSCl (400 μl, 2.70 mmol)加入到 **11a** (500 mg, 2.70 mmol)在 2,6-二甲基吡啶(40 ml)和 HMDSA (60 ml)中的溶液中, 将所得混合液回流 15 小时。在 0℃下, 加入 TMSTf (100 μl, 0.27 mmol), 并将 NH₃
15 通过所述混合液中鼓泡 15 分钟。将所述混合液密封在钢制反应釜中, 在 150℃下加热 8 小时(60 psi)。蒸发出溶剂, 粗产物经快速柱层析纯化。用 CH₂Cl₂/MeOH (98/2)洗脱得到 **19a** (150 mg, 30%)的淡黄色固体。

20

由 **23a** :

往-78℃的 **23a** (20 mg, 0.06 mmol)的液氨(8 ml)溶液中加入小部分的 Na, 直到溶液保持蓝色 10 分钟。分批加入 NH₄Cl, 直到蓝色消失, 室温下将反应液搅拌至溶剂蒸发。将固体剩余物溶解在水中,

用 CH_2Cl_2 萃取。干燥有机溶液，蒸发得到 **19a** (4 mg, 38%) 的黄色固体。

mp 214-215 °C (摄氏度), (CH_2Cl_2 /乙烷)

IR (KBr) ν 3452 (m, NH), 3304 (m, NH), 1654 (m, C=C), 1618 (m, C=C), 1570 (m, C=N), 1403 (m, C-N).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d^6$, 300 MHz) δ 6.49 (s, 1H, H5), 6.72 (d, J 6.6, 1H, H6), 6.80 (br, 1H, NH), 7.30 (d, J 6.6, 1H, H7), 7.42 (dd, J 7.8 和 4.6, 1H, H3), 8.14 (dd, J 7.8 和 1.5, 1H, H4), 8.33 (dd, J 4.6 和 1.5, 1H, H2), 8.60 (br, 1H, NH).

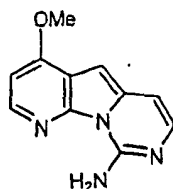
$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d^6$, 75 MHz) δ 88.8 (d, C5), 101.0 (d, C6), 119.6 (d, C3), 122.9 (s, C4a), 127.5 (d, C4), 136.8 (s, C5a), 138.9 (d, C2), 139.4 (d, C7), 141.8 (s, C10a), 148.8 (s, C9).

MS (EI) m/z 185 ($M+1$, 15), 184 (M^+ , 100), 183 ($M-1$, 7).

HRMS m/z 对 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4$ 的计算值: 184.0749; 实测值: 184.0747.

实施例 24

10 9-氨基-4-甲氧基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(**19b**)



由 **11b** :

按照制备 **19a** 的相同方法，以 **11b** (60 mg, 0.27 mmol)、HMDSA
15 (30 ml)、2,6-二甲基吡啶(15 ml)和 TMSCl (36 μl , 0.27 mmol)为原料。
反应时间为 15 小时。0 °C 下，加入 TMSTf (12 μl , 0.06 mmol)，将 NH_3
通过所述混合液中鼓泡 15 分钟。在 150 °C (60 psi) 下加热的钢制反应
釜中的反应时间为 8 小时。蒸发出溶剂，粗产物经快速柱层析纯化。
用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99/1) 洗脱得到 **19b** (13 mg, 22%)，接着用
20 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5) 洗脱得到 **11b** (9 mg, 15%)。

由 **23b** :

0℃下, 往 **23b** (200 mg, 0.54 mmol)的 THF (25 ml)溶液中滴加前面制备的 Na/萘的 THF(1.43 ml, 0.54 mmol)绿色溶液。20 分钟后, 在室温下搅拌所得溶液, 滴加入 Na/萘的 THF(7.2 ml, 2.70 mmol)溶液, 将所得混合液搅拌 15 分钟。除去溶剂, 将粗产物溶解在 AcOEt 中。用 4N HCl 萃取有机溶液 3 次。水层一起用 NaHCO₃ 碱化, 用 CH₂Cl₂ 萃取。将有机溶液干燥并蒸发, 剩余物经快速柱层析纯化。用 CH₂Cl₂/MeOH (95/5)洗脱得到 **19b** (27 mg, 23%)的淡黄色固体。

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD, 300 MHz) δ 4.01 (s, 3H, Me), 6.45 (s, 1H, H5), 6.61 (d, *J* 6.6, 1H, H6), 6.75 (d, *J* 5.6, 1H, H3), 7.14 (d, *J* 6.6, 1H, H7), 8.18 (d, *J* 5.6, 1H, H2).

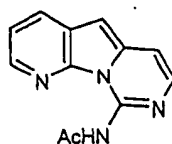
¹³C-RMN (CDCl₃+CD₃OD, 75 MHz) δ 55.6 (q, Me), 87.5 (d, C5), 100.6 (d, C6), 102.2 (d, C3), 114.3 (s, C4a), 134.4 (s, C5a), 136.0 (d, C2), 141.7 (d, C7), 142.8 (s, C10a), 149.0 (s, C9), 158.8 (s, C4).

MS (EI) *m/z* 215 (M+1, 7), 214 (M⁺, 36), 213 (M-1, 6), 199 (M-Me, 36), 57 (100).

(ES⁺) *m/z* 216 (M+2, 20), 215 (M+1, 100).

实施例 25

9-乙酰基氨基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶



往 **19a** (250 mg, 1.36 mmol)的 THF(20 ml)溶液中加入乙酸酐(200 μl, 2.04 mmol), 室温下将混合液搅拌 20 小时。除去溶剂, 接着溶解在 CH₂Cl₂ 中。用饱和的 NaHCO₃ 水溶液洗涤溶液。将有机层干燥并蒸发。粗产物经快速柱层析纯化。用 CH₂Cl₂/MeOH (99/1)洗脱得到 9-乙酰基氨基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(225 mg, 75%)的嫩黄色固体。

mp 160-161 °C, (CH₂Cl₂/己烷)。

IR (KBr) ν 3150 (m, NH), 1708 (s, C=O), 1626 (m, NCO), 1574 (m, C=N), 1372 (m, C-N), 1269 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.63 (s, 3H, Me), 6.53 (s, 1H, H5), 6.97 (d, J 6.6, 1H, H6), 7.41 (dd, J 8.0 和 4.8, 1H, H3), 7.51 (d, J 6.6, 1H, H7), 8.10 (dd, J 8.0 和 1.5, 1H, H4), 8.41 (dd, J 4.8 和 1.5, 1H, H2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 26.2 (q, Me), 90.5 (d, C5), 107.2 (d, C6), 119.6 (d, C3), 122.8 (s, C4a), 128.4 (d, C4), 136.0 (s, C5a), 136.5 (d, C2), 139.6 (d, C7), 141.3 (s, C10a), 142.3 (s, C9), 170.0 (s, CO).

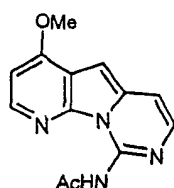
MS (EI) m/z 227 ($M+1$, 3), 226 (M^+ , 18), 184 ($M-\text{Ac}$, 100).

HRMS m/z 对 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ 的计算值: 226.0855; 实测值: 226.0852.

对 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ 的分析计算值: C (63.71), H (4.46), N (24.77); 实测值: C (63.65), H (4.59), N (24.80).

实施例 26

9-乙酰基氨基-4-甲氧基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶



10 往 **19b** (16 mg, 0.08 mmol) 的 THF (2 ml) 溶液中加入乙酸酐 (10 μl , 0.05 mmol), 室温下将所述混合液搅拌 20 小时。除去溶剂, 接着溶解在 CH_2Cl_2 中。用饱和的 NaHCO_3 水溶液洗涤溶液。将有机层干燥并蒸发。得到 9-乙酰基氨基-4-甲氧基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶 (17 mg, 95%), 产物没有进一步纯化。

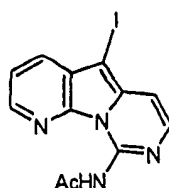
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 2.60 (s, 3H, Me), 4.07 (s, 3H, Me), 6.60 (s, 1H, H5), 6.82 (d, J 5.7, 1H, H3), 6.96 (d, J 6.6, 1H, H6), 7.47 (d, J 6.6, 1H, H7), 8.29 (d, J 5.7, 1H, H2).

15 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 26.3 (q, Me), 55.8 (q, Me), 88.1 (d, C5), 100.7 (d, C6), 107.7 (d, C3), 114.1 (s, C4a), 134.5 (s, C5a), 135.9 (d, C2), 142.1 (d, C7), 159.5 (s, C4), 170.1 (s, CO).

MS (ES+) m/z 258 ($M+2$, 30), 257 ($M+1$, 100).

实施例 27

9-乙酰基氨基-5-碘吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(20a)



将 NIS(100 mg, 0.44 mmol)分批加入到经冷却(0°C)的 9-乙酰基氨基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(100 mg, 0.44 mmol)的二氯甲烷(20 ml)溶液中。将所得混合液搅拌 15 分钟。将所述溶液用二氯甲烷(50 ml)稀释, 用水洗涤两次。干燥有机层, 蒸发得到 **20a** (142 mg, 93%) 的嫩黄色固体。

mp 163-164°C(摄氏度), (CH₂Cl₂/己烷)。

IR (KBr) ν 3050 (m, NH), 1694 (m, C=O), 1573 (m, C=N), 1372 (m, C-N), 1307 (m).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.63 (s, 3H, Me), 6.94 (d, *J* 6.4, 1H, H6), 7.47 (dd, *J* 8.2 和 4.8, 1H, H3), 7.61 (d, *J* 6.4, 1H, H7), 7.93 (dd, *J* 8.2 和 1.6, 1H, H4), 8.40 (dd, *J* 4.8 和 1.6, 1H, H2).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 26.4 (q, Me), 46.7 (s, C5), 107.0 (d, C6), 120.6 (d, C3), 125.2 (s, C4a), 128.8 (d, C4), 136.9 (s, C5a), 138.6 (d, C7), 140.9 (d, C2), 141.5 (s, C10a), 142.7 (s, C9), 170.2 (s, CO).

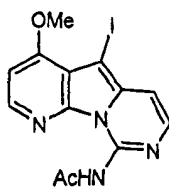
MS (EI) *m/z* 353 (M+1, 3), 352 (M⁺, 22), 310 (M-Ac, 100).

HRMS *m/z* 对 C₁₂H₉IN₄O 的计算值: 351.9821; 实测值: 351.9821。

对 C₁₂H₉IN₄O 的分析计算值: C (40.93), H (2.58), N (15.91); 实测值: C (40.91), H (2.64), N (15.79)。

实施例 28

9-乙酰基氨基-5-碘-4-甲氧基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(20b)



将 NIS(18mg, 0.078mmol)分批加入到经冷却(0°C)的 9-乙酰基氨基

基-4-甲氧基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(20 mg, 0.078 mmol)的二氯甲烷(15ml)溶液中。将所得混合液搅拌 15 分钟。将所述溶液用二氯甲烷(50 ml)稀释,用水洗涤两次。干燥有机层,蒸发得到 **20b** (27 mg, 93%)。

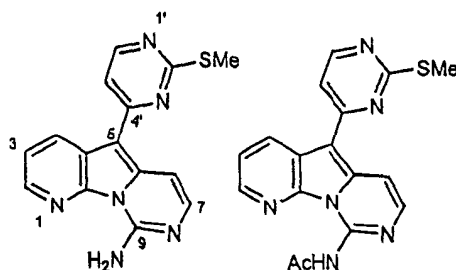
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.61 (s, 3H, Me), 4.08 (s, 3H, Me), 6.84 (d, J 5.7, 1H, H3), 6.97 (d, J 6.6, 1H, H6), 7.57 (d, J 6.6, 1H, H7), 8.31 (d, J 5.7, 1H, H2)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 26.3 (q, Me), 55.8 (q, Me), 101.2 (d, C6), 107.7 (d, C3), 114.1 (s, C4a), 133.5 (s, C5a), 137.7 (d, C2), 142.5 (d, C7), 142.6 (s, C10a), 151.8 (s, C9), 170.4 (s, C4), 176.8 (s, CO)。

5 MS (ES+) m/z 384 ($M+2$, 15), 383 ($M+1$, 100), 192 ($M+2^{2+}$, 50), 191 ($M+1^{2+}$, 22)。

实施例 29

9-氨基-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(21)和
9-乙酰基氨基-5-(2-甲硫基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]-吡咯并[1,2-c]嘧啶
10 啶



将 **20a** (130 mg, 0.37 mmol)、2-甲亚磺酰基-4-三甲基甲锡烷基嘧啶(93 mg, 1.10 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (76 mg, 0.07 mmol)、 PPh_3 (39 mg, 0.15 mmol)、 LiCl (47 mg, 1.10 mmol)和 CuI (14 mg, 0.07 mmol)在二噁烷(10 ml)中的溶液回流 1.5 小时。除去有机溶剂,将油状物溶解在 CH_2Cl_2 中。用 4N HCl 萃取有机溶液 4 次,用固体碳酸钠碱化水溶液。接着用 CH_2Cl_2 萃取水溶液。蒸发有机层,并经快速柱层析纯化。用二氯甲烷/MeOH (99/1)洗脱得到 9-乙酰基氨基-5-(2-甲亚磺酰基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(21 mg, 16%)的黄色固体,接着用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5)洗脱得到 **21** (30 mg, 26%)的黄色固体。
15
20

将 9-乙酰基氨基-5-(2-甲亚磺酰基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(15 mg, 0.043 mmol)在 5N HCl/MeOH (5 ml)中的溶液回流 1 小时。除去溶剂, 将剩余物溶解在饱和 Na₂CO₃ 水溶液中。用二氯甲烷萃取所述溶液。蒸发出有机溶剂, 得到 **21** (12 mg, 90%)。

- 5 重复反应, 并在临快速柱层析纯化前用 HCl/MeOH 处理, 得到唯一的产物 **21** (45%)。

9-氨基-5-(2-甲亚磺酰基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶
(**21**)

- 10 mp 223-224 °C (CH₂Cl₂/己烷)。

IR (KBr) ν 3390 (m, NH), 1632 (m, C=C), 1557 (m, C=N), 1517 (m), 1464 (m, C-N), 1265 (m)。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.68 (s, 3H, Me), 7.33 (d, *J* 5.4, 1H, H5'), 7.49 (dd, *J* 8.4 和 4.8, 1H, H3), 7.58 (d, *J* 6.6, 1H, H7), 7.68 (d, *J* 6.6, 1H, H6), 8.40 (dd, *J* 4.8 和 1.6, 1H, H2), 8.48 (d, *J* 5.4, 1H, H6'), 8.73 (dd, *J* 8.4 和 1.6, 1H, H4)。

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 14.4 (q, MeS), 100.3 (s, C5), 102.1 (d, C6), 112.6 (d, C5'), 120.7 (d, C3), 122.0 (s, C4a), 128.6 (d, C4), 138.7 (s, C5a), 140.3 (d, C2), 142.1 (s, C10a), 143.4 (d, C7), 149.8 (s, C9), 156.5 (d, C6'), 161.2 (s, C4'), 172.3 (s, C2')。

MS (EI) *m/z* 309 (*M*+1, 7), 308 (*M*⁺, 33)。

HRMS *m/z* 对 C₁₅H₁₂N₆S 的计算值: 308.0844; 实测值: 308.0839。

UV (MeOH) λ 217 (16,324), 252 (21,415), 400 (11, 692)。

- 15 9-乙酰基氨基-5-(2-甲亚磺酰基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶

mp 160-162 °C (CH₂Cl₂/己烷)。

IR (KBr) ν 1704 (s, C=O), 1620 (m, C=C), 1556 (m), 1536 (m, C=N), 1517 (m), 1502 (m), 1476 (m, C-N), 1265 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.67 (s, 3H, Me), 2.69 (s, 3H, MeS), 7.36 (d, J 5.2, 1H, H5'), 7.58 (dd, J 8.2 和 4.8, 1H, H3), 7.83 (d, J 6.6, 1H, H7), 7.93 (d, J 6.6, 1H, H6), 8.52 (dd, J 4.8 和 1.4, 1H, H2), 8.54 (d, J 5.2, 1H, H6'), 8.77 (dd, J 8.2 和 1.4, 1H, H4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ 14.4 (q, MeS), 26.4 (q, Me), 104.5 (s, C5), 107.4 (d, C6), 113.0 (d, C5'), 121.1 (d, C3), 121.6 (s, C4a), 129.5 (d, C4), 137.7 (s, C5a), 141.0 (d, C2), 141.1 (d, C7), 142.5 (s, C10a), 143.3 (s, C9), 156.8 (d, C6'), 160.7 (s, C4'), 170.2 (s, C2'), 172.7 (s, CO).

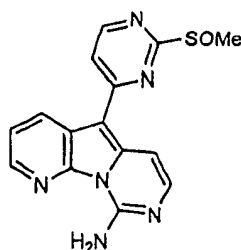
MS (EI) m/z 351 ($M+1$, 3), 350 (M^+ , 33), 308 ($M-\text{Ac}$, 100).

HRMS m/z 对 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OS}$ 的计算值: 350.0949; 实测值: 350.0940.

UV (MeOH) λ 255 (25,480), 400(17,710).

5 实施例 30

9-氨基-5-(2-甲亚磺酰基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶



10. 往经冷却(0°C)的 **21**(20 mg, 0.07 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液中加入 *m*CPBA(32 mg, 0.13 mmol)。将所得混合液搅拌 30 分钟。加入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(1 ml), 并用饱和 Na_2CO_3 水溶液碱化。分离出有机层, 用二氯甲烷萃取水层。干燥有机溶液, 一起蒸发得到 9-氨基-5-(2-甲亚磺酰基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(20 mg, 90%)。

IR (薄膜法) ν 3388 (m, NH), 1635 (m, C=C), 1569 (m), 1519 (m, C=N), 1467 (m), 1267 (s, S=O).

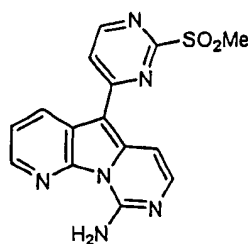
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 3.03 (s, 3H, Me), 7.53 (dd, J 8.2 和 4.8, 1H, H3), 7.63-7.78 (m, 3H, H7, H6 和 H5'), 8.42 (dd, J 4.8 和 1.4, 1H, H2), 8.73 (d, J 5.4, 1H, H6'), 8.84 (dd, J 8.2 和 1.4, 1H, H4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 40.3 (q, Me), 99.5 (s, C5), 102.2 (d, C6), 116.5 (d, C5'), 121.3 (d, C3), 121.9 (s, C4a), 129.1 (d, C4), 140.0 (s, C5a), 140.8 (d, C2), 143.8 (s, C10a), 144.6 (d, C7), 150.0 (s, C9), 157.3 (d, C6'), 162.6 (s, C4'), 163.5 (s, C2').

MS (EI) m/z 324 (M^+ , 47), 261 (M-SOMe, 100); (ES+) m/z 326 (M+2, 20), 325 (M+1, 100).

实施例 31

9-氨基-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶



5

方法 A

室温下, 往 9-氨基-5-(2-甲亚磺酰基嘧啶-4-基)-吡啶并[3',2':4,5]-吡咯并[1,2-c]嘧啶(50 mg, 0.16 mmol)的二氯甲烷(15 ml)溶液中加入 *m*CPBA (88 mg, 0.36 mmol)。将所得混合液搅拌 2 小时。加入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(1 ml), 并用饱和 Na_2CO_3 水溶液碱化。分离出有机层, 用二氯甲烷萃取水层。将有机溶液一起蒸发得到 9-氨基-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]-吡咯并[1,2-c]嘧啶(50 mg, 91%)的淡橙色固体。

15

方法 B

往 21(200 mg, 0.65 mmol)的二氯甲烷(50 ml)溶液中加入 *m*CPBA (320 mg, 1.30 mmol)。室温下将所得混合液搅拌 2 小时。加入饱和

Na₂S₂O₃ 水溶液(5 ml), 并用饱和 Na₂CO₃ 水溶液碱化。分离出有机层, 用二氯甲烷萃取水层。将有机溶液干燥并一起蒸发得到 9-氨基-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(201 mg, 91%)。

5 mp 118-189°C(CH₂Cl₂/己烷)。

IR(薄膜法)ν 3340 (m, NH), 1569 (m, C=C), 1517 (m), 1462 (m), 1262 (s, SO₂)。

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 3.41 (s, 3H, Me), 7.56 (dd, *J* 8.1 和 4.8, 1H, H3), 7.69 (d, *J* 6.6, 1H, H7), 7.78 (d, *J* 5.7, 1H, H5'), 7.80 (d, *J* 6.6, 1H, H6), 8.44 (dd, *J* 4.8 和 1.5, 1H, H2), 8.75 (d, *J* 5.7, 1H, H6'), 8.84 (dd, *J* 8.1 和 1.5, 1H, H4)。

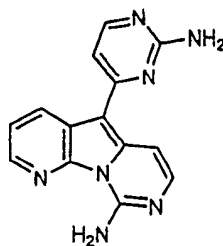
¹³C-NMR (DMSO-*d*⁶, 50 MHz) δ 39.8 (q, Me), 97.4 (s, C5), 101.0 (d, C6), 118.4 (d, C5'), 121.0 (s, C4a), 121.2 (d, C3), 128.6 (d, C4), 130.3 (s, C5a), 140.5 (d, C2), 143.3 (s, C10a), 146.8 (d, C7), 149.9 (s, C9), 157.5 (d, C6'), 161.5 (s, C4'), 165.2 (s, C2')。

MS (CI, NH₃) *m/z* 342 (M+2, 6), 341 (M+1, 20), 340 (M⁺, 100), 309 (M-O₂, 5), 263 (M-SO₂Me, 25)。

HRMS *m/z* 对 C₁₅H₁₂N₃O₂S 的计算值: 340.0742; 实测值: 340.0740。

10 实施例 32

9-氨基-5-(2-氨基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]-嘧啶(5a)



方法 A

15 将在密封管中的 9-氨基-5-(2-甲磺酰基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(25 mg, 0.04 mmol)在二噁烷(3 ml)和 23% NH₃ 水溶液(5 ml)中的溶液在 80°C 下加热 6 小时。随后冷却混合液, 并除去溶剂。将剩余物溶解在饱和 Na₂CO₃ 水溶液中, 用二氯甲烷萃取数次。干燥有机层并蒸发。粗产物经快速柱层析纯化。用 CH₂Cl₂/MeOH (97/3)

20 洗脱得到 5a (18 mg, 90%)的黄色固体。

方法 B

将 **20a** (120 mg, 0.36 mmol)、**27** (200 mg, 0.72 mmol)、Pd₂(dba)₃ (75 mg, 0.06 mmol)、PPh₃ (35 mg, 0.14 mmol)、LiCl (42 mg, 1.10 mmol)和 CuI (12 mg, 0.06 mmol)在二噁烷(4ml)中的溶液回流 1.5 小时。除去有机溶剂，将油状物溶解在 HCl/MeOH 中并回流 1 小时。蒸发出溶剂，

5 随后溶解在二氯甲烷中。用 4N HCl 萃取有机溶液 4 次，用固体 Na₂CO₃ 碱化所述水溶液。用 CH₂Cl₂ 萃取水溶液。蒸发出溶剂后，所得混合物经快速柱层析纯化。用 CH₂Cl₂/MeOH (95/5)洗脱得到 **5a** (50 mg, 54%) 的黄色固体。

10 mp 160-162 °C (CH₂Cl₂/己烷)。

IR (薄膜法) 3332 (m, NH), 1632 (m, C=C), 1574 (m, C=N), 1454 (m, C-N), 1262 (m)。

¹H-NMR (DMSO-*d*⁶, 500 MHz) δ 6.63 (br, 2H, 2'NH₂), 7.12 (d, *J* 5.5, 1H, H5'), 7.64 (d, *J* 8.0 和 4.4, 1H, H3), 7.70 (d, *J* 6.6, 1H, H7), 7.76 (d, *J* 6.6, 1H, H6), 8.29 (d, *J* 5.5, 1H, H6'), 8.51 (dd, *J* 4.4 和 1.4, 1H, H2), 8.52 (br, 1H, 9NH), 8.99 (dd, *J* 8.0 和 1.4, 1H, H4), 9.35 (br, 1H, 9NH)。

¹³C-NMR (DMSO-*d*⁶, 50 MHz) δ 99.5 (s, C5), 101.7 (d, C6), 106.8 (d, C5'), 120.7 (d, C3), 121.6 (s, C4a), 129.1 (d, C4), 138.2 (s, C5a), 140.1 (d, C2), 142.8 (s, C10a), 143.8 (d, C7), 149.7 (s, C9), 158.0 (d, C6'), 161.4 (s, C4'), 163.5 (s, C2')。

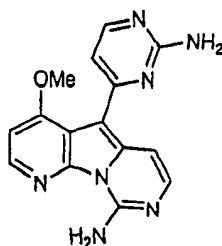
MS (ES+) *m/z* 279 (M+2, 20), 278 (M+1, 100), 277 (M⁺, 10)。

HRMS *m/z* 对 C₁₅H₁₁N₇ 的计算值: 277.1075; 实测值: 277.1071。

UV (MeOH) 225 (36,010), 250 (34,126), 350 (20,942), 400 (26,481)。

15 实施例 33

9-氨基-5-(2-氨基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(**5b**)



按照制备 **5a** (方法 B) 的相同方法，以 **20b** (26 mg, 0.07 mmol)、

27 (32 mg, 0.11 mmol)、Pd₂(dba)₃ (15 mg, 0.014 mmol)、PPh₃ (7 mg, 0.028 mmol)、LiCl (9 mg, 0.21 mmol)和 CuI (3 mg, 0.014 mmol)的二噁烷(3 ml)溶液为原料, 回流 1 小时, 经快速柱层析纯化后得到 **5b** (8 mg, 38 %).

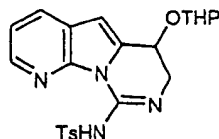
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 4.03 (s, 3H, Me), 6.90 (d, *J* 5.4, 1H, H3), 7.08 (d, *J* 5.4, 1H, H6), 7.50 (d, *J* 5.4, 1H, H7), 7.54 (d, *J* 5.0, 1H, H5'), 8.28 (d, *J* 5.4, 1H, H2), 8.47 (d, *J* 5.0, 1H, H6')

MS (ES+) *m/z* 308 (M+1, 100), 307 (M⁺, 20).

5

实施例 34

9-甲苯磺酰氨基-6-四氢吡喃氧基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶 (22a)



10 将 **9a** (235 mg, 0.88 mmol)和 DIPEA (505 μl, 1.98 mmol)的 CH₂Cl₂(20 ml)溶液缓慢加入到 TsNCCl₂(250 mg, 0.99 mmol)的二氯甲烷(20 ml)溶液中。将所得溶液搅拌 30 分钟, 用水洗涤。干燥有机溶液, 过滤并蒸发得到粗产物。所述粗产物经快速柱层析纯化。用 DCM/MeOH (99/1)洗脱得到 **22a** (235 mg, 60%)的淡橙色固体。

IR(薄膜法)ν 3312 (m, NH), 1639 (s, N=C), 1472 (m, C-N), 1277 (m, C-O).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.40-1.80 (m, 6H, H3', H4' 和 H5'), 2.38 (s, 3H, Me), 3.45-4.00 (m, 4H, H7 和 H6'), 4.65 和 4.95 (bt, 1H, H2'), 5.02 和 5.05 (bt, 1H, H6), 6.59 和 6.61 (s, 1H, H5), 7.20 和 7.21 (dd, *J* 7.8 和 4.8, 1H, H3), 7.27 (d, *J* 8.4, 2H, Ts), 7.84 和 7.85 (dd, *J* 7.8 和 1.5, 1H, H4), 8.12 (d, *J* 8.4, 2H, Ts), 8.40 (br, 1H, NH), 8.50 和 8.52 (dd, *J* 4.8 和 1.5, 1H, H2).

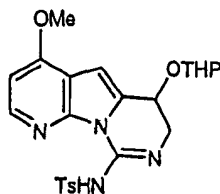
¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 18.7 和 19.1 (t, C4'), 21.5 (q, Ts), 25.2 和 25.3 (t, C5'), 29.9 和 30.3 (t, C3'), 43.1 和 44.7 (t, C6'), 62.2 和 62.5 (t, C7), 62.6 和 63.8 (d, C6), 95.7 和 96.8 (d, C2'), 104.1 和 105.5 (d, C5), 119.2 (d, C3), 121.5 (s, C4a), 126.4 (d, Ts), 129.2 (d, Ts), 129.2 (d, C4), 131.9 和 134.7 (s, C5a), 140.0 和 142.5 (s, C10a), 145.6 和 145.9 (d, C2), 148.1 (s, C9).

15

MS (EI) *m/z* 440 (M⁺, 1), 376 (M-SO₂, 19).

实施例 35

4-甲氧基-9-甲苯磺酰氨基-6-四氢吡喃氧基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(22b)



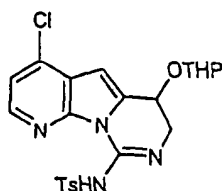
5 按照制备 22a 的方法, 以 9b (1 g, 3.44 mmol)、DIPEA (1.9 ml, 7.58 mmol)和 TsNCCl₂ (952 mg, 3.78 mmol)为原料得到化合物 22b (1.05 g, 65%)的淡橙色固体。

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.40-1.80 (m, 6H, H3', H4' 和 H5'), 2.38 (s, 3H, Me), 3.45-3.95 (m, 4H, H7 和 H6'), 3.97 (s, 3H, Me), 4.62 和 4.95 (bt, 1H, H2'), 5.01 (m, 1H, H6), 6.69 (m, 1H, H3 和 H5), 7.26 (d, J 8.4, 2H, Ts), 8.10 (d, J 8.4, 2H, Ts), 8.41 和 8.42 (d, J 5.8, 1H, H2).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 18.5 和 19.3 (t, C4'), 21.6 (q, Ts), 25.2 和 25.3 (t, C5'), 30.0 和 30.2 (t, C3'), 43.3 和 44.9 (t, C6'), 55.6 (q, Me), 61.9 和 62.3 (t, C7), 62.7 和 63.5 (d, C6), 95.5 和 96.4 (d, C2'), 101.3 (d, C3), 101.5 和 102.9 (d, C5), 126.2 (s, C4a), 126.5 (d, Ts), 129.2 (d, Ts), 129.3 和 129.5 (s, C5a), 132.2 (s, Ts), 142.5 (s, C10a), 147.6 和 147.9 (d, C2), 159.7 (s, C9).

10 实施例 36

4-氯-9-甲苯磺酰氨基-6-四氢吡喃氧基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(22c)



15 按照制备 22a 的方法, 以 9c (175 mg, 0.59 mmol)、DIPEA (225 μl, 1.30 mmol)和 TsNCCl₂ (164 mg, 0.65 mmol)为原料得到化合物 22c (165 mg, 60%)。

IR(薄膜法) ν 3309 (m, NH), 1634 (s, N=C), 1471 (m, C-N), 1358 (m, SO₂), 1280 (m, C-O).

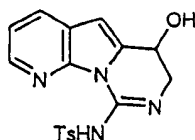
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 1.40-1.80 (m, 6H, H3', H4' 和 H5'), 2.38 (s, 3H, Me), 3.45-3.95 (m, 4H, H7 和 H6'), 4.65 和 4.95 (m, 1H, H2'), 5.01 (m, 1H, H6), 6.71 和 6.72 (s, 1H, H5), 7.24 和 7.25 (d, *J* 5.4, 1H, H3), 7.27 (d, *J* 8.0, 2H, Ts), 8.10 (d, *J* 8.4, 2H, Ts), 8.39 和 8.41 (d, *J* 4.8, 1H, H2) 8.48 (br, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 18.8 和 19.1 (t, C4'), 21.6 (q, Ts), 25.2 和 25.3 (t, C5'), 30.0 和 30.3 (t, C3'), 43.1 和 44.7 (t, C6'), 62.5 和 62.6 (t, C7), 63.3 和 63.6 (d, C6), 95.8 和 96.8 (d, C2'), 101.9 和 103.2 (d, C5), 119.3 (d, C3), 127.3 (s, C4a), 126.4 (d, Ts), 129.2 (d, Ts), 132.2 (s, Ts), 135.5 和 136.4 (s, C5a), 139.8 (s, Ts), 142.6 (s, C10a), 145.8 和 146.2 (d, C2), 147.9 和 148.1 (s, C9).

MS (EI) *m/z* 475 (M⁺, 1), 410 (M-SO₂, 20).

实施例 37

5 9-甲苯磺酰氨基-6-羟基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶



10 将 **22a** (210 mg, 0.48 mmol) 溶解在二氯甲烷(25 mL)中, 加入 4N HCl 水溶液(25 mL), 将所得混合液剧烈搅拌 20 分钟。将所述溶液碱化并分离出有机溶液。水层用 CH₂Cl₂ 萃取两次。将有机溶液一起蒸发, 并经快速柱层析纯化。用 CH₂Cl₂/MeOH (95/5) 洗脱得到 9-甲苯磺酰氨基-6-羟基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(160 mg, 95%)的浅黄色固体。

IR(薄膜法) ν 3315 (m, NH), 1624 (s, C=N), 1473 (s, N-C), 1276 (m, SO₂), 1135 (m, C-O).

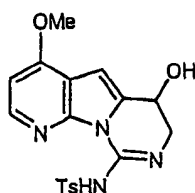
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 2.35 (s, 3H, Me), 3.50 (m, 1H, H7), 3.75 (m, 1H, H7), 5.04 (br, 1H, H6), 6.55 (s, 1H, H5), 7.00 (dd, *J* 7.8 和 4.8, 1H, H3), 7.24 (d, *J* 8.4, 2H, Ts), 7.71 (dd, *J* 7.8 和 1.5, 1H, H4), 8.03 (d, *J* 8.4, 2H, Ts), 8.27 (dd, *J* 4.8 和 1.5, 1H, H2), 8.42 (br, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 21.5 (q, Me), 45.8 (t, C7), 60.4 (d, C6), 101.7 (d, C5), 103.7 (d, C3), 119.1 (d, C4), 122.2 (s, C4a), 126.5 (d, Ts), 129.2 (d, Ts), 129.4 (d, C4), 136.7 (s, C5a), 139.6 (s, Ts), 142.7 (s, C10a), 144.9 (d, C2), 147.5 (s, Ts), 148.5 (s, C9).

MS (EI) *m/z* 357 (M+1, 1), 356 (M⁺, 3), 338 (M-H₂O, 2), 292 (M-SO₂, 18).

实施例 38

4-甲氧基-9-甲苯磺酰氨基-6-羟基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶



5 按照制备前述化合物的方法，由 **22b** (1.05 g, 2.23 mmol) 得到化合物 4-甲氧基-9-甲苯磺酰氨基-6-羟基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(819 mg, 95%)的淡黄色固体。

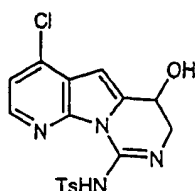
IR(薄膜法) ν 3317 (m, NH), 1627 (s, C=N), 1475 (s, N-C), 1293 (m, SO₂), 1139 (m, C-O).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.35 (s, 3H, Me), 3.50 (m, 1H, H7), 3.75 (m, 1H, H7), 3.85 (s, 3H, Me), 5.02 (br, 1H, H6), 6.43 (d, *J* 5.4, 1H, H3), 6.52 (s, 1H, H5), 7.24 (d, *J* 8.0, 2H, Ts), 8.04 (d, *J* 8.0, 2H, Ts), 8.09 (d, *J* 5.4, 1H, H2), 8.41 (br, 1H, NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 21.5 (q, Me), 45.9 (t, C7), 55.6 (q, Me), 60.1 (d, C6), 100.8 (d, C3), 101.4 (d, C5), 112.1 (s, C4a), 126.5 (d, Ts), 129.3 (d, Ts), 134.3 (s, C5a), 139.6 (s, Ts), 142.7 (s, C10a), 146.7 (d, C2), 148.6 (s, C9), 159.6 (s, C4).

实施例 39

10 4-氯-9-甲苯磺酰氨基-6-羟基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶



按照制备前述化合物的方法，由 **22c** (50 mg, 0.11 mmol) 得到化合物 4-氯-9-甲苯磺酰氨基-6-羟基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(37 mg, 90%)。

IR(薄膜法) ν 3316 (m, NH), 1632 (s, C=N), 1472 (s, N-C), 1277 (m, SO₂), 1082 (m, C-O).

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.35 (s, 3H, Me), 3.56 (brd, *J* 13.6, 1H, H7), 3.80 (dt, *J* 13.6 和 2.6, 1H, H7), 4.80 (br, 1H, OH), 5.10 (br, 1H, H6), 6.61 (s, 1H, H5), 7.04 (d, *J* 5.0, 1H, H3), 7.24 (d, *J* 8.2, 2H, Ts), 8.03 (d, *J* 8.2, 2H, Ts), 8.16 (d, *J* 5.0, 1H, H2), 8.46 (br, 1H, NH).

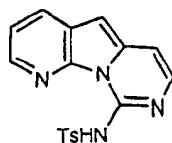
¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 21.6 (q, Me), 45.7 (t, C7), 60.4 (d, C6), 101.5 (d, C5), 119.2 (d, C3), 121.4 (s, C4a), 126.5 (d, Ts), 129.3 (d, Ts), 131.0 (s, Ts), 136.5 (s, C5a), 137.4 (s, Ts), 142.8 (s, C10a), 145.2 (d, C2), 148.3 (s, C9).

MS (EI) *m/z* 392 (³⁷ClM⁺, 2), 390 (³⁵ClM⁺, 6), 328 (³⁷ClM-SO₂, 10), 326 (³⁵ClM-SO₂, 31).

HRMS *m/z* 对 C₁₇H₁₅ClN₄O₅S 的计算值: 390.0553; 实测值: 390.0548.

实施例 40

5 9-甲苯磺酰氨基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(23a)



10 将 9-甲苯磺酰氨基-6-羟基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(170 mg, 0.48 mmol)和 TEA (133 μ l, 0.96 mmol)溶解在二氯甲烷(25 ml)中, 滴加入甲磺酰氯(37 μ l, 0.48 mmol), 将所得混合液搅拌 20 分钟。用水洗涤所述溶液, 将有机溶液干燥并蒸发。粗混合物经快速柱层析纯化。用 CH₂Cl₂/MeOH(98/2)洗脱得到 **23a** (124 mg, 78%)的黄色固体。

IR (KBr) ν 3266 (m, NH), 1604 (s, C=N), 1399, 1281 (m, SO₂).

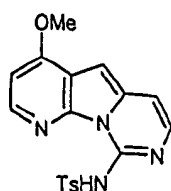
¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2.35 (s, 3H, Me), 6.69 (s, 1H, H5), 6.73 (d, *J* 7.8, 1H, H6), 7.04 (d, *J* 7.8, 1H, H7), 7.31 (d, *J* 8.4, 2H, Ts), 7.44 (dd, *J* 8.1 和 5.1, 1H, H3), 7.99 (d, *J* 8.4, 2H, Ts), 8.15 (d, *J* 8.1, 1H, H4), 8.46 (d, *J* 5.1, 1H, H2).

MS (EI) *m/z* 339 (M+1, 4), 338 (M⁺, 19), 273 (M-SO₂, 100).

HRMS *m/z* 对 C₁₇H₁₄N₄O₂S 的计算值: 338.0837; 实测值: 338.0841.

实施例 41

4-甲氧基-9-甲苯磺酰氨基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(23b)



按照制备 **23a** 的方法，由 4-甲氧基-9-甲苯磺酰氨基-6-羟基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(170 mg, 0.48 mmol)得到化合物 **23b** (124 mg, 78%)的淡黄色固体。

IR (KBr) ν 3266 (m, NH), 1604 (s, C=N), 1399, 1293 (m, SO₂), 1141.

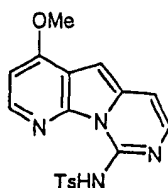
¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2.35 (s, 3H, Me), 4.01 (s, 3H, Me), 6.57 (s, 1H, H5), 6.64 (d, *J* 7.5, 1H, H6), 6.93 (d, *J* 6.0, 1H, H3), 6.98 (d, *J* 7.5, 1H, H7), 7.30 (d, *J* 8.1, 2H, Ts), 8.00 (d, *J* 8.1, 2H, Ts), 8.30 (d, *J* 6.0, 1H, H2).

¹³C-NMR (DMSO-*d*⁶, 50 MHz) δ 21.0 (q, Me), 55.9 (q, Me), 93.0 (d, C5), 101.5 (d, C6), 102.1 (d, C3), 113.9 (s, C4a), 125.9 (d, Ts), 129.3 (d, C2 和 Ts), 132.6 (s, C5a), 142.3 (s, C10a), 143.9 (s, C9), 145.1 (d, C7), 158.4 (s, C4).

HRMS *m/z* 对 C₁₈H₁₆N₄O₅S 的计算值: 368.0943; 实测值: 368.0941.

10 实施例 41

4-氯-9-甲苯磺酰氨基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(23c)



按照制备 **23a** 的方法，由 4-氯-9-甲苯磺酰氨基-6-羟基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(165 mg, 0.42 mmol)得到化合物 **23c** (104 mg, 66%)。

15

IR (KBr) ν 3265 (m, NH), 1602 (s, C=N), 1396, 1281 (m, SO₂), 1141.

¹H-NMR (DMSO-*d*⁶, 300 MHz) δ 2.34 (s, 3H, Me), 6.80 (s, 1H, H5), 6.84 (d, *J* 7.8, 1H, H6), 7.17 (d, *J* 7.8, 1H, H7), 7.37 (d, *J* 7.8, 2H, Ts), 7.58 (d, *J* 4.8, 1H, H3), 8.03 (d, *J* 7.8, 2H, Ts), 8.45 (d, *J* 4.8, 1H, H2), 11.20 (br, 1H, NH).

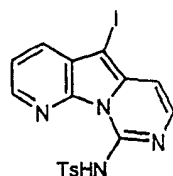
¹³C-NMR (DMSO-*d*⁶, 50 MHz) δ 21.0 (q, Me), 93.7 (d, C5), 101.3 (d, C6), 119.9 (d, C3), 122.5 (s, C4a), 125.9 (d, Ts), 126.3 (d, C2), 129.4 (d, Ts), 133.5 (s, C5a), 135.6 (s, Ts), 142.5 (s, C10a), 143.5 (d, C7), 143.8 (s, C9), 145.3 (s, C4).

MS (EI) *m/z* 374 (³⁷ClM⁺, 5), 372 (³⁵ClM⁺, 12), 309 (³⁷ClM-SO₂, 24), 307 (³⁵ClM-SO₂, 63).

HRMS *m/z* 对 C₁₇H₁₃ClN₄O₂S 的计算值: 372.0448; 实测值: 372.0444.

5 实施例 43

5-碘-9-甲苯磺酰氨基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(24a)



10 向-30℃的 **23a** (10 mg, 0.03 mmol)的二氯甲烷(5 ml)溶液中分批加入 N-碘代琥珀酰亚胺(7 mg mg, 0.03 mmol), 将所述混合液搅拌 15 分钟。用水洗涤所述溶液, 干燥有机溶液, 过滤并蒸发得到 **24a** (14 mg, 95%)的黄色固体。

IR (KBr) ν 3264 (m, NH), 1599 (m, N=C), 1393 (m, C-N), 1140.

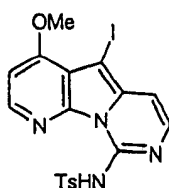
¹H-NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 2.37 (s, 3H, Me), 6.61 (d, *J* 7.5, 1H, H6), 7.15 (d, *J* 7.5, 1H, H7), 7.34 (d, *J* 8.4, 2H, Ts), 7.46 (dd, *J* 7.5 和 4.8, 1H, H3), 7.81 (dd, *J* 7.5 和 1.5, 1H, H4), 8.07 (d, *J* 8.4, 2H, Ts), 8.46 (dd, *J* 4.8 和 1.5, 1H, H2).

MS (EI) *m/z* 464 (M⁺, 13), 399 (M-SO₂, 32), 338 (M-I, 1), 309 (M-Ts, 5), 273 (M-SO₂-I, 33), 182 (M-Ts-I, 58).

HRMS *m/z* 对 C₁₇H₁₃IN₄O₂S 的计算值: 463.9804; 实测值: 493.9799.

实施例 44

5-碘-4-甲氧基-9-甲苯磺酰氨基吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(24b)



按照制备 **24a** 的方法, 由 **23b** (250 mg, 0.68 mmol) 得到化合物 **24b** (295 mg, 95%) 的淡黄色固体。

IR (KBr) ν 3259 (m, NH), 1592 (s, C=N), 1293 (m, SO₂), 1142.

¹H-NMR (DMSO-*d*⁶, 200 MHz) δ 2.33 (s, 3H, Me), 3.97 (s, 3H, Me), 6.62 (d, *J* 7.7, 1H, H6), 7.06 (d, *J* 5.6, 1H, H3), 7.18 (d, *J* 7.7, 1H, H7), 7.35 (d, *J* 8.2, 2H, Ts), 8.02 (d, *J* 8.2, 2H, Ts), 8.40 (d, *J* 5.6, 1H, H2), 11.15 (br, 1H, NH).

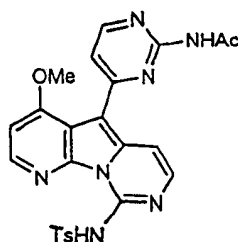
¹³C-NMR (DMSO-*d*⁶, 50 MHz) δ 21.0 (q, Me), 56.2 (q, Me), 102.1 (d, C3), 113.9 (s, C4a), 126.1 (d, Ts), 129.4 (d, C2 和 Ts), 133.9 (s, C5a), 142.6 (s, C10a), 143.4 (s, C9), 145.1 (d, C7), 159.0 (s, C4).

MS (EI) *m/z* 494 (M⁺, 31), 429 (M-SO₂, 65), 368 (M-I, 12), 339 (M-Ts, 15), 303 (M-SO₂-I, 58), 212 (M-Ts-I, 100).

HRMS *m/z* 对 C₁₈H₁₅IN₄O₅S 的计算值: 493.9909; 实测值: 493.9891。

实施例 45

10 4-甲氧基-9-甲苯磺酰氨基-5-(2-乙酰基氨基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(25)



将 **24b** (295 mg, 0.60 mmol)、**27** (258 mg, 0.9 mmol)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (120 mg, 0.12 mmol)、PPh₃ (60 mg, 0.24 mmol)、LiCl (74 mg, 1.8 mmol) 和 CuI (23 mg, 0.12 mmol) 的二噁烷 (25 mL) 溶液回流 1 小时。蒸发出溶剂, 将粗产物溶解在 CH₂Cl₂ 中。用 4N HCl 溶液萃取有机

溶液 3 次。将水溶液一起用固体碳酸氢钠碱化，并用二氯甲烷萃取。蒸发有机溶液，将混合物经快速柱层析纯化。用 CH₂Cl₂/MeOH (99/1) 洗脱得到 **23b** (66 mg, 28%)，用 CH₂Cl₂/MeOH (9/1) 洗脱得到 **25** (209 mg, 71%) 的黄色固体。

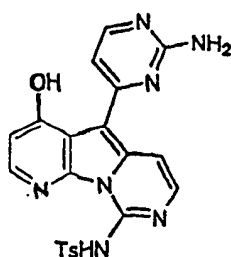
IR (KBr) ν 3379 (m, NH), 1592 (s, C=N), 1474, 1449, 1422, 1293 (SO₂), 1143.

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 2.41 (s, 3H, Me), 2.47 (s, 3H, Me), 4.05 (s, 3H, Me), 6.92 (br, 1H, H3), 7.31 (d, *J* 8.4, 2H, Ts), 7.46 (brd, 1H, H6), 7.60 (d, *J* 6.6, 1H, H7), 7.98 (br, 1H, H5'), 8.12 (d, *J* 8.4, 2H, Ts), 8.38 (br, 1H, H2), 8.50 (br, 1H, H6').

5 MS (ES+) *m/z* 505 (M+2, 30), 504 (M+1, 100).

实施例 46

4-羟基-9-甲苯磺酰氨基-5-(2-氨基嘧啶-4-基)吡啶并[3',2':4,5]吡咯并[1,2-c]嘧啶(26)



10

将 **25** (10 mg, 0.02 mmol) 的 HBr (48%) 溶液回流 10 分钟。将所述溶液用 NaHCO₃ 碱化，用 CH₂Cl₂ 萃取。干燥有机溶液，过滤并蒸发得到 **26** (7 mg, 78%) 的黄色固体。

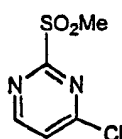
¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD, 300 MHz) δ 2.34 (s, 3H, Me), 6.76 (d, *J* 6.6, 1H, H6), 7.03 (d, *J* 6.6, 1H, H5'), 7.06 (d, *J* 6.6, 1H, H5'), 7.23 (d, *J* 8.1, 2H, Ts), 7.65 (d, *J* 6.6, 1H, H7), 8.00 (d, *J* 8.1, 2H, Ts), 8.01 (d, *J* 6.6, 1H, H6'), 8.23 (brd, 1H, H2).

MS (ES+) *m/z* 449 (M+1, 10), 448 (M⁺, 100).

15

实施例 47

4-氯-2-甲磺酰基嘧啶



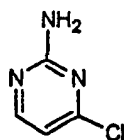
参见 Heterocycles, 1977, 8, 299。室温下, 往 4-氯-2-甲磺酰基嘧啶(5 g, 31 mmol)的二氯甲烷(100 ml)溶液中加入 *m*CPBA (16.12 g, 94 mmol), 并搅拌 2 小时。用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液洗涤所得混合液, 并将水溶液用饱和 Na_2CO_3 水溶液碱化。分离出有机层, 用 CH_2Cl_2 萃取水溶液。将有机层一起蒸发得到 4-氯-2-甲磺酰基嘧啶(5.5 g, 92%) 的白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 3.39 (s, 3H, Me), 7.61 (d, J 5.4, 1H, H5), 8.83 (d, J 5.4, 1H, H6).

MS (CI, CH_4) m/z 192 (M^{35}Cl^+ , 1), 157 (M-Cl , 1), 97 (100).

实施例 48

10 2-氨基-4-氯代嘧啶



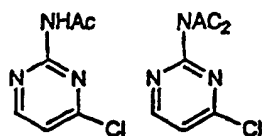
室温下, 往 4-氯-2-甲磺酰基嘧啶(5 g, 26 mmol)的异丙醇(20 ml)溶液中加入 20%的 NH_3 水溶液(20 ml), 并将所述混合液搅拌 20 分钟。用二氯甲烷萃取所述混合液 4 次, 真空除去有机溶剂, 得到 2-氨基-4-氯代嘧啶(3.3 g, 100%)的白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 5.26 (br, 2H, NH_2), 6.67 (d, J 5.2, 1H, H5), 8.17 (d, J 5.2, 1H, H6).

MS (CI, CH_4) m/z 132 ($^{37}\text{ClM}+1$, 33), 131 ($^{37}\text{ClM}^+$, 2), 130 ($^{35}\text{ClM}+1$, 87), 129 (^{35}ClM , 8), 97 (100), 94 (M-Cl , 53).

实施例 49

2-乙酰基氨基-4-氯代嘧啶和 4-氯-2-二乙酰基氨基嘧啶



20

将 2-氨基-4-氯代嘧啶(500 mg, 3.9 mmol)的乙酸酐(20 ml)溶液回流 30 分钟。真空除去溶剂, 将剩余的油状物溶解在饱和 Na_2CO_3 水

溶液中。用 CH_2Cl_2 萃取水溶液。干燥有机溶液，蒸发得到油状物，所述油状物经快速柱层析纯化。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{己烷}(2/1)$ 洗脱得到 4-氯-2-二乙酰基氨基嘧啶(122 mg, 16%)的白色固体，用二氯甲烷洗脱得到 2-乙酰基氨基-4-氯代嘧啶(270 mg, 45%)的白色固体。

5

2-乙酰基氨基-4-氯代嘧啶

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 2.51 (s, 3H, Me), 7.04 (d, J 5.3, 1H, H5), 8.17 (d, J 5.3, 1H, H6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 25.3 (q, Me), 116.0 (d, C5), 157.5 (s, C4), 159.2 (d, C6), 161.8 (s, C2).

MS (EI) m/z 173 (^{37}ClM , 5), 171 (^{35}ClM , 16), 131 ($^{37}\text{ClM-Ac}$, 32), 129 ($^{35}\text{ClM-Ac}$, 100).

4-氯-2-二乙酰基氨基嘧啶

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz) δ 3.32 (s, 6H, 2Me), 7.45 (d, J 5.2, 1H, H5), 8.76 (d, J 5.2, 1H, H6).

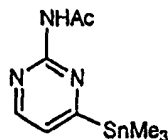
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ 26.3 (q, Me), 121.2 (d, C5), 160.0 (d, C6), 163.1 (s, C4), 171.6 (s, C2).

MS (CI, CH_4) m/z 215 (^{37}ClM , 1), 214 ($^{37}\text{ClM-1}$, 3), 213 (^{35}ClM , 1), 212 ($^{35}\text{ClM-1}$, 5), 174 ($^{37}\text{ClM-Ac}$, 32), 172 ($^{35}\text{ClM-Ac}$, 100).

10

实施例 50

2-乙酰基氨基-4-三甲基甲锡烷基嘧啶(27)



15

将 2-乙酰基氨基-4-氯代嘧啶(170 mg, 1.0 mmol)、六甲基二锡(400 μl , 1.8 mmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40 mg, 0.03 mmol)的二噁烷(6 ml)溶液回流 1 小时。真空除去溶剂，剩余物经中性氧化铝柱层析纯化。用己烷/AcOEt (7/3)洗脱，得到 27 (240 mg, 80%)的白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.36 (s, 9H, 3Me), 2.53 (s, 3H, Me), 7.13 (d, J 4.8, 1H, H5), 7.98 (br, 1H, NH), 8.35 (d, J 4.8, 1H, H6).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz) δ -9.5 (q, 3Me), 25.3 (q, Me), 124.4 (d, C5), 154.7 (d, C6).

MS (EI) m/z 300 ($^{120}\text{SnM}^+$, 1), 285 ($^{120}\text{SnM-Me}$, 34) 270 ($^{120}\text{SnM-2Me}$, 1), 255 ($^{120}\text{SnM-3Me}$, 6), 244 ($^{120}\text{SnM-3Me-Ac}$, 30), 136 (M-SnMe_3 , 100).