



[12] 发明专利申请公开说明书

[11] CN 86 1 06902 A

C07D 471/04

A61K 31/505

/(C07D 471/04,

221:00

C07D 239:00)

CN 86 1 06902 A

[43] 公开日 1987年6月10日

[21] 申请号 86 1 06902

[22] 申请日 86.9.25

[30] 优先权

[32] 85.9.25 [33] 日本 [31] 213181/1985

[32] 86.1.21 [33] 日本 [31] 11591/1986

[32] 86.7.30 [33] 日本 [31] 181159/1986

[71] 申请人 盐野义制药株式会社

地址 日本大阪府大阪市

[72] 发明人 松谷茂 | 水岛敬夫 | 堤内正美
石原安信

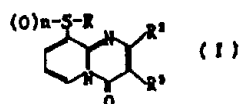
[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 罗才希

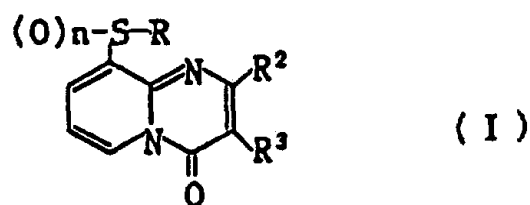
[54] 发明名称 9-(取代硫基)-4H-吡啶并
[1,2-a]嘧啶-4-酮衍生物

[57] 摘要

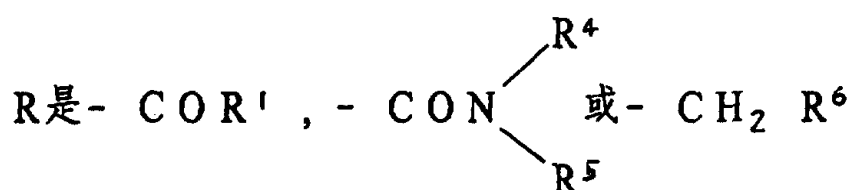
可用作抗溃疡药的9-(取代硫基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮衍生物, 结构式(I), 其中n为0或1, R为-COR¹, -CONR⁴R⁵或-CH₂R⁶, R¹为C₁-C₃烷基, C₃-C₇环烷基, 丙烯基, 苯氧甲基, 噻吩甲基, 任意取代的C₆-C₁₀芳基, 任意取代的苄基或任意取代的5元或6元杂环基, R²和R³各自为氢, C₁-C₄烷基, 羧基, C₂-C₄烷氧羰基, 或任意取代的苄氧羰基, R⁴和R⁵各自为氢, C₁-C₄烷基, C₃-C₇环烷基或任意取代的苄基, R⁶是任意取代的吡啶基或苯基。



1. 结构式 (I) 的化合物或其盐



(其中 n 是 0 或 1 ,



R^1 是 $\text{C}_1 - \text{C}_5$ 烷基、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ 环烷基、烯丙硫基、苯乙烯基、苯氧甲基、噻吩甲基、可由选自 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 烷基、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 环烷基、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 烷氧基苯基- $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 烷氧基、卤素、硝基、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ - 链烷磺酰基、 $\text{C}_2 - \text{C}_5$ 烷氧羰基、氰基、乙酰基、乙酰氧基、四唑基、三氟甲基和氮磺酸基基中一个或多个基团取代的 $\text{C}_6 - \text{C}_{10}$ 、可由选自 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 烷氧基、卤素和硝基中一个或多个基团取代的苄基、或可由选自 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 烷氧基和 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ 环烷基中一个或多个基团取代的 5 元或 6 元杂环基团,

R^2 和 R^3 各自为氢、 $\text{C}_1 - \text{C}_5$ 烷基、羧基、 $\text{C}_2 - \text{C}_5$ 烷氧羰基, 或可由选自 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 烷基、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ 烷氧基和卤素中一个或多个基团取代的苄氧羰基,

R^4 和 R^5 各自为氢、 $\text{C}_1 - \text{C}_5$ 烷基、 $\text{C}_3 - \text{C}_7$ 环烷基, 或

可由选自卤素、 $C_1 - C_3$ 烷基、 $C_1 - C_3$ 烷氧基、 $C_2 - C_5$ 烷氧羰基、硝基和三氟甲基中一个或多个基团取代的苯基，

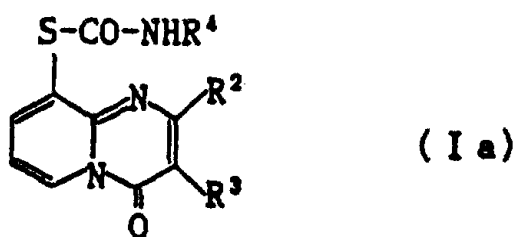
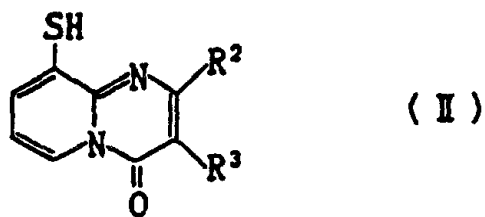
R^6 是可由选自卤素、 $C_1 - C_3$ 烷基和 $C_1 - C_3$ 烷氧基中一个或多个基团取代的吡啶基或苯基。

2. 根据权利要求1的化合物，其中， R^1 是可由选自 $C_1 - C_3$ 烷基、 $C_1 - C_3$ 烷氧基、卤素和 $C_2 - C_5$ 烷氧羰基中一个或多个基团取代的苯基。

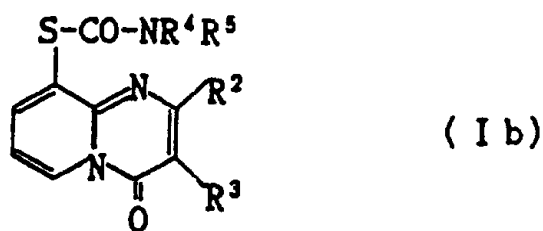
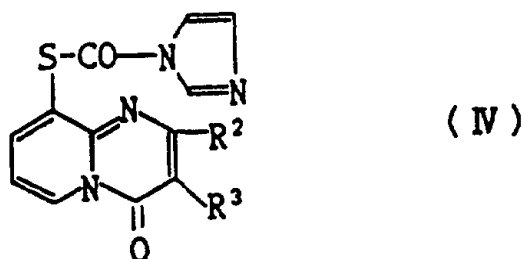
3. 根据权利要求2的化合物，其中， R^2 和 R^3 各自为氢、 $C_1 - C_3$ 烷基、羧基或 $C_2 - C_5$ 烷氧羰基。

4. 由药理学上有效剂量的权利要求1化合物和可用作医药的载体、稀释剂或赋形剂组成的药物组方。

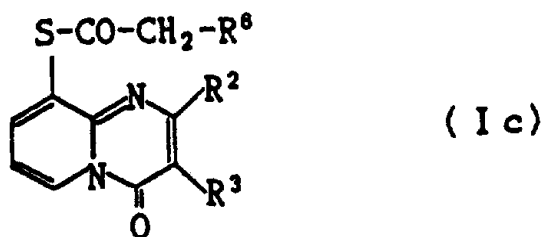
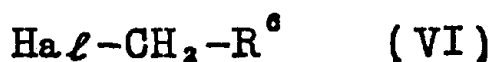
5. 制备权利要求1化合物的方法，其中包括：(A) 结构式 (II) 化合物（其中 R^2 和 R^3 如上述定义）和结构式 (III) 化合物（其中 R^4 如上述定义反应得到结构式 (Ia) 化合物（其中 R^2 ， R^3 和 R^4 如上述定义），

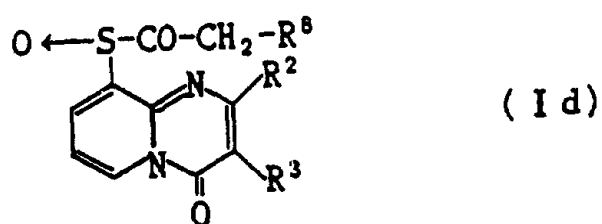


(B) 化合物 (II) 与 N, N' - 羰基二咪唑反应得到结构式 (I V) 化合物 (其中 R^2 和 R^3 如上述定义) , 并且化合物 I V 与结构式 (V) 化合物 (其中 R^4 和 R^5 如上述定义) 反应得结构式 (I b) 化合物 (其中 R^4 和 R^5 如上述定义) ,

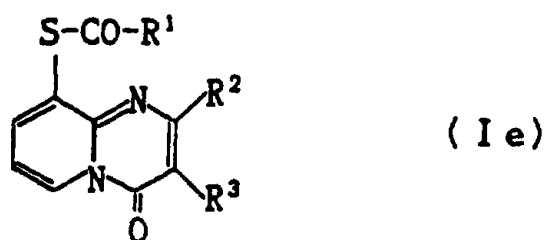


(C) 化合物 (II) 与结构式 (V I) 化合物反应 (其中 Ha l 是卤素, R^6 如上述定义) 得到结构式 (I c) 化合物 (其中 R^2 , R^3 和 R^4 如上述定义) , 最后, 把产物 (I c) 氧化成结构式 (I d) 化合物 (其中 R^2 , R^3 和 R^6 如上述定义) ,





或 (D) 化合物 (II) 与结构式 (V II) 化合物 (其中 R^1 和 Hal 如上述定义) 反应得到结构式 (I e) 化合物 (其中 R^1 , R^2 和 R^3 如上述定义) 。



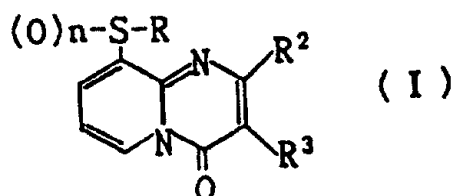
9 - (取代硫基) - 4 H- 吡啶并
〔 1 , 2 - a 〕 嘧啶 - 4 - 酮衍生物

本发明涉及 9 - (取代硫基) - 4 H- 吡啶并〔 1 , 2 - a 〕嘧啶 - 4 - 酮衍生物。本发明尤其针对已被发现对治疗消化性溃疡特别有效的 9 - (取代硫基) - 4 H- 吡啶并〔 1 , 2 - a 〕嘧啶 - 4 - 酮衍生物的制备、用途及含有该类化合物的药物配方。

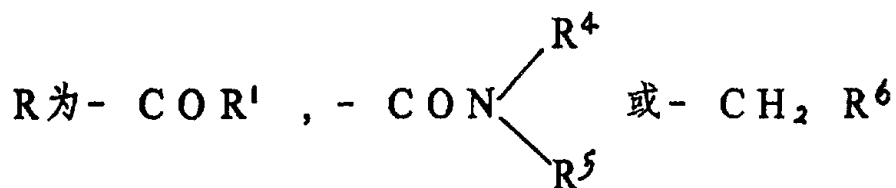
美国专利 NO. 4,022,897 公开 2 - 烷基 - 9 - (取代氧) - 4 H- 吡啶并〔 1 , 2 - a 〕嘧啶 - 4 - 酮作为中枢神经系统兴奋剂, 美国专利 NO. 4,122,274 和 4,209,620 描述 3 - (1 H- 四唑 - 5 基) - 4 H 吡啶并〔 1 , 2 - a 〕嘧啶 - 4 - 酮类化合物作为抗过敏药, 美国专利 NO. 4,457,932 公开用上述的 3 - (1 H- 四唑 - 5 基) - 4 H- 吡啶并〔 1 , 2 - a 〕嘧啶 - 4 - 酮类化合物作为抗溃疡药。

本发明的 9 - (取代硫基) - 4 H- 吡啶并〔 1 , 2 - a 〕嘧啶 - 4 - 酮衍生物是具有取代硫基而无 1 H- 四唑 - 5 基的那些化合物, 因此, 与上述文献中公开的化合物完全不同。

根据本发明, 提供了式 (I) 所示的 9 - (取代硫基) - 4 H- 吡啶并〔 1 , 2 - a 〕嘧啶 - 4 - 酮衍生物或其盐。



(其中n 为0 或1 ,



R^1 为 $C_1 - C_3$ 烷基、 $C_3 - C_7$ 环烷基、烯丙硫基、苯乙烯基、苯氧甲基、噻吩甲基、可由选自 $C_1 - C_3$ 烷基、 $C_3 - C_6$ 碳原子的环烷基、 $C_1 - C_3$ 烷氧基、苯基- $C_1 - C_3$ 烷氧基、卤素、硝基、 $C_1 - C_3$ 链烷磺酰基、 $C_2 - C_5$ 烷氧羰基、氰基、乙酰氧基、乙酰基、四唑基、三氟甲基和氨磺酰基中一个或多个基团取代的 $C_6 - C_{10}$ 芳基、可由选自 $C_1 - C_3$ 烷基、 $C_1 - C_3$ 烷氧基、卤素和硝基中一个或多个基团取代的苄基、或可由选自 $C_1 - C_3$ 烷基、 $C_1 - C_3$ 烷氧基和 $C_3 - C_6$ 环烷基中一个或多个基团取代的 5 元或 6 元杂环基团,

R^2 和 R^3 各自为氢、 $C_1 - C_5$ 烷基、羧基、 $C_2 - C_5$ 烷氧羰基或可由选自 $C_1 - C_3$ 烷基、 $C_1 - C_3$ 烷氧基和卤素中一个或多个基团取代的苄氧羰基,

R^4 和 R^5 各自为氧、 $C_1 - C_5$ 烷基、 $C_3 - C_7$ 环烷基或可由选自卤素、 $C_1 - C_3$ 烷基、 $C_1 - C_3$ 烷氧基、 $C_2 - C_5$ 烷氧羰基、硝基和三氟甲基中一个或多个基团取代的苯基,

R^6 为可由选自卤素、 $C_1 - C_3$ 烷基和 $C_1 - C_3$ 烷氧基中一个或多个基团取代的吡啶基或苯基。

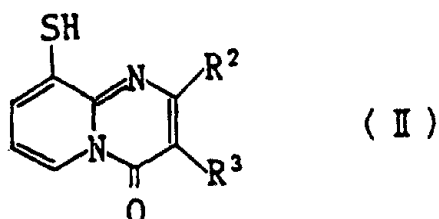
本发明化合物具有极好的抗溃疡活性, 对人体没有不良的作用。因此, 本发明也提供一种抗溃疡配方, 该配方含有至少与一种载体、稀释剂或赋形剂结合的式 (I) 所示化合物, 它作为活性成份占重量

的0.1到95%。

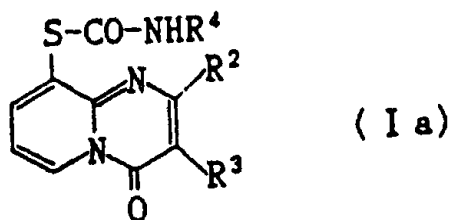
本发明也提供一种治疗消化性溃疡的方法，该法包含向病人给以药理学上有效剂量的式(I)化合物。

本发明进一步提供式(I)所示化合物的制备方法。它包括：

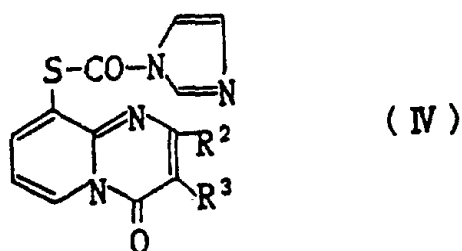
(A) 将式(II)所示的化合物与式(III)所示的化合物反应



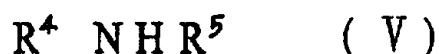
得式(Ia)所示的化合物。



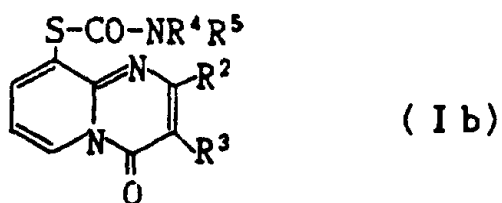
(B) 将式(II)所示的化合物与N、N'-羰基咪唑反应得式(IV)所示的化合物，



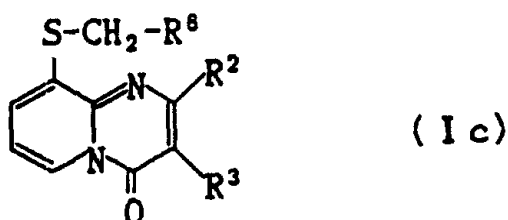
再将式(IV)化合物与式(V)所示的化合物反应，



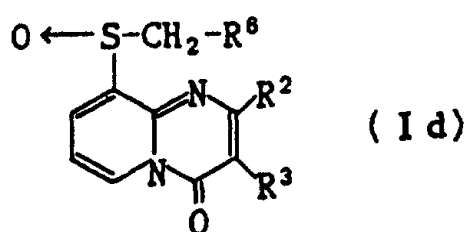
得式 (I b) 所示的化合物。



(C) 将式 (II) 所示的化合物与式 (VI) 所示的化合物反应，
 $\text{Hal} - \text{CH}_2 - \text{R}^6$
 得式 (I c) 所示的化合物，



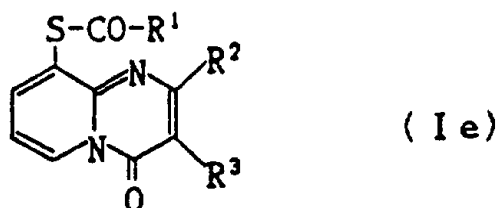
最后氧化产物 (I c)，得式 (I d) 所示的 9 - (取代亚硫酰基)
 - 4 H - 吡啶并 [1 , 2 - a] 嘧啶 - 4 - 酮



或 (D) 将式 (II) 所示的化合物与式 (VII) 所示的化合物反应，



得式 (I e) 所示的化合物。



(其中 X 为卤素，羟基或羟基的活化酯基， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 如上述定义)。

这里所采用的术语“ $C_1 - C_5$ 烷基”是指直链或支链的饱和脂肪族烃基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、戊基、异戊基、新戊基、叔-戊基或 1-甲基异丁基，其中甲基和乙基最好。

术语“ $C_3 - C_7$ 环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基、环乙基和环庚基。

术语“ $C_6 - C_{10}$ 芳基”包括苯基和萘基。

术语“ $C_1 - C_3$ 烷氧基”是指烷基部分含有 $C_1 - C_3$ 烷基部分的烷氧基，包括甲氧基、乙氧基和异丙氧基。术语“ $C_2 - C_5$ 烷氧羰基”是指烷基部分含有 $C_1 - C_4$ 烷基部分的烷氧羰基，包括甲氧羰基、乙氧羰基、丙氧羰基和丁氧羰基。

术语“ $C_1 - C_3$ 链烷磺酰基”包括甲磺酰基、乙磺酰基、丙磺酰基和异丙磺酰基。

术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

术语“5 - 或 6 - 元杂环基团”指含有一个或两个杂原子的 5 - 或 6 - 元环如氮杂、氧杂或硫杂，包括呋喃基、噻吩基、异恶唑基、恶唑基、噻唑基和吡啶基部分。

羟基活化酯包括无机酸酯如硫酸酯或磷酸酯和有机酸酯如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、乙氧碳酸酯和三氟甲磺酸酯。

制备化合物(I)的方法将在下面详述。

方法 A

本发明化合物(Ia)可通过化合物(II)与化合物(III)反应制备。因而，将9 - 巯基- 4 H- 吡啶并[1 , 2 - a] 嘧啶(II)和异氰酸酯(III)在约 0℃到8 0℃温度范围内，最好在室温(1 0 - 3 0℃) 反应1 到1 0 小时。

该反应通常在溶剂中进行，如二氯甲烷、1 , 2 - 二氯乙烷、氯仿、四氯化碳、环戊烷、环乙烷、正- 己烷、苯、乙酸乙酯、乙腈、四氢呋喃、丙酮、甲乙酮等。

异氰酸酯(III)可用相应的胺与光气〔 Slocombe 等. , J. Am . Ch em . Soc . , 7 2 , 1 8 8 8 (1 9 5 0 年) 〕或与草酰氯〔 Ulrich 等. , J. o r g . Ch em . , 3 4 , 3 2 0 0 (1 9 6 9 年) 〕反应制得。

方法 B

化合物(Ib)可通过化合物(II)与N, N' - 羰基二咪唑反应得咪唑基化合物(IV)，然后再将化合物(IV)与胺(V)反应。

首先，化合物(II)的羰基化反应在约0℃到约1 0 0℃温度范围内，最好在恒温左右并在一合适的溶剂中进行，例如二氯甲烷、1 , 2 - 二氯乙烷，氯仿、四氯化碳、苯、四氢呋喃、乙腈、乙酸

乙酯等。

其次，将得到的咪唑基化合物(I V)与胺(V)反应，该反应从室温到约1 0 0 °C温度范围内；并在上步反应反叙述的溶剂中进行。

方法 C

化合物(I c)可通过化合物(II)与卤化物(V I)反应制得。因而，将9 - 巯基- 4 H- 吡啶并(1 , 2 - a) 嘧啶- 4 - 酮(II)与卤化物(V I)在碱存在下于一合适溶剂中在约1 0 °C到约1 0 0 °C温度范围内进行反应。

作为碱，举例有无机碱，例如碱金属或碱土金属氢氧化物如氢氧化钠、氢氧化钾和氢氧化钙；碱金属碳酸盐如碳酸钠和碳酸钾；有机碱如三乙胺、N- 甲基吡咯烷、N- 乙基哌啶，吗啉，吡啶，甲基吡啶和二甲基吡啶。溶剂的例子是甲醇、乙醇、异丙醇、丙醇、甲乙酮、乙醚、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺和二甲基亚砷。

最后，上面得到的化合物(I c)在约- 5 0 °C到1 0 °C温度范围内用过氧化物进行氧化。氧化反应可在一合适的溶剂如氯仿、二氯甲烷、1 , 2 - 二氯乙烷、四氯化碳、苯或甲苯中进行，根据所用过氧化物的特性，可对溶剂作适当的选择。过氧化物包括氢过氧化物如过氧化氢、乙基过氧化氢、叔- 丁基过氧化氢和过酸如过乙酸、过苯甲酸和3 - 氯过苯甲酸。当使用氢过氧化物时，可通过加硫酸、盐酸、对- 甲苯磺酸、甲磺酸或氯化铝来加速反应。

方法 D

化合物(I e)可通过化合物(II)与化合物(V II)反应制

备。因而可将9 - 巯基- 4 H- 吡啶并〔1 , 2 - a 〕嘧啶- 4 - 酮 (II) 与酰化剂 (V II) 进行反应。

酰化反应可在约0 °C到80 °C温度范围内, 最好在室温左右, 在碱存在下于一合适溶剂中按常规方式进行。溶液的例子是二氯甲烷、1 , 2 - 二氯乙烷、氯仿、环乙烷、正- 己烷、苯、丙酮、乙腈、四氢呋喃等, 方法C中列举的碱也可被用在方法D中。

或者, 化合物 (II) 与羧酸 (V II) 的酰化反应也可通过在一脱水剂如Dc c 等存在下, 在一溶剂中进行反应而完成。进一步, 与羧酸 (V II) 和氯碳酸低级烷基酯- 三乙胺的酰化反应可在溶剂中于0 °C到100 °C下进行, 这些反应均可以常规方式进行。

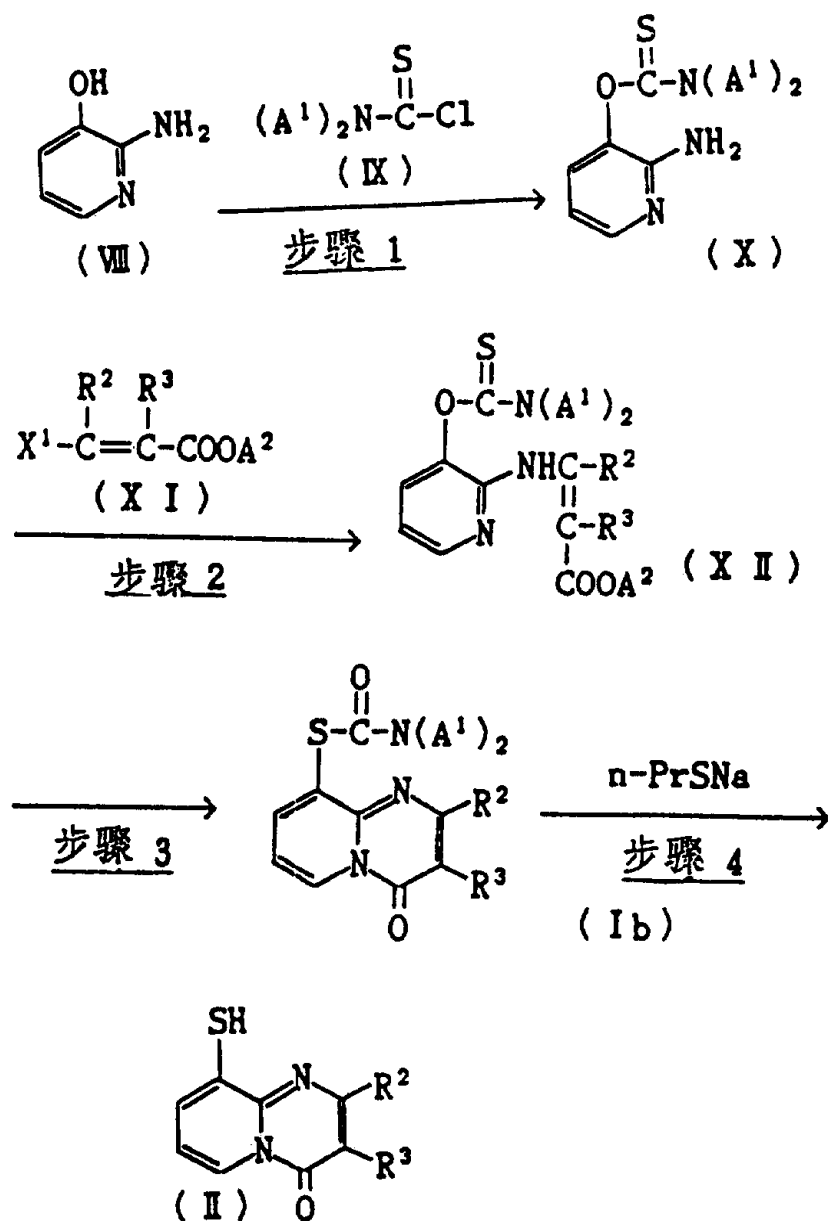
此外, 化合物 (I e) 可通过化合物 (I b) 与酰基卤 (V II) 在路易斯酸 (Lewis acid), 例如碘化锌、氯化锌、硼酸三乙酯或氯化铝存在下进行反应制取, 该反应可在一合适溶剂中如1 , 2 - 二氯乙烷、二氯甲烷或甲苯中, 通过在所用溶剂的沸点温度附近加热的方法进行。

起始化合物 (II) 的制备

起始化合物 (II) 可按下列所示合成方法制备。

可用Sa u l P a t a i l 所著“巯基的化学”, Interscience 出版, P163 - 269 (1974 年) 中所叙述的任何一种合成方法引入硫巯基。把羟基转换成巯基将在下面举例说明。

原料合成方法(I)



(其中 A^1 和 A^2 各为低级烷基, X^1 为一离去基团如卤素、氨基、低级烷氧基、低级烷硫基、甲磺酰氧基或甲苯磺酰氧基, R^2 和 R^3 如上述定义。)

步骤1

将起始物2 - 氨基- 3 - 羟基吡啶(V III) 在碱存在下与硫代氨基酰氯(I X) 反应得化合物(X) 。此反应在0 - 8 0 °C 进行, 最好在室温并在溶剂中例如丙酮、甲乙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、甲苯、乙醚、二恶烷、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺中进行。碱的例子是方法 C 的步骤1 中所叙述的那些碱。

步骤2

将2 - 氨基- 3 - 硫代氨基酰基氧吡啶(X) 在从室温到约 150 °C 温度范围内, 最好在约1 0 0 - 1 2 0 °C , 与酯(X I) 反应得烯胺(X II) 。此反应可在溶剂中或没有溶剂存在下进行, 如果使用溶剂, 则包括非质子传递溶剂如乙醚、四氢呋喃、二恶烷、二甲基甲酰胺、苯和甲苯。如果需要, 也可加方法 C 中所列举的碱来加速反应。

试剂(X I) 可用 R . M . Carlson 等 . , Tetrahedron Letters , 4 8 1 9 (1 9 7 3 年) 和 G . H . Posner 等 . , chem . Commun . 9 0 7 (1 9 7 3 年) 中公开的方法或在这两篇文献中所引用的方法制备。

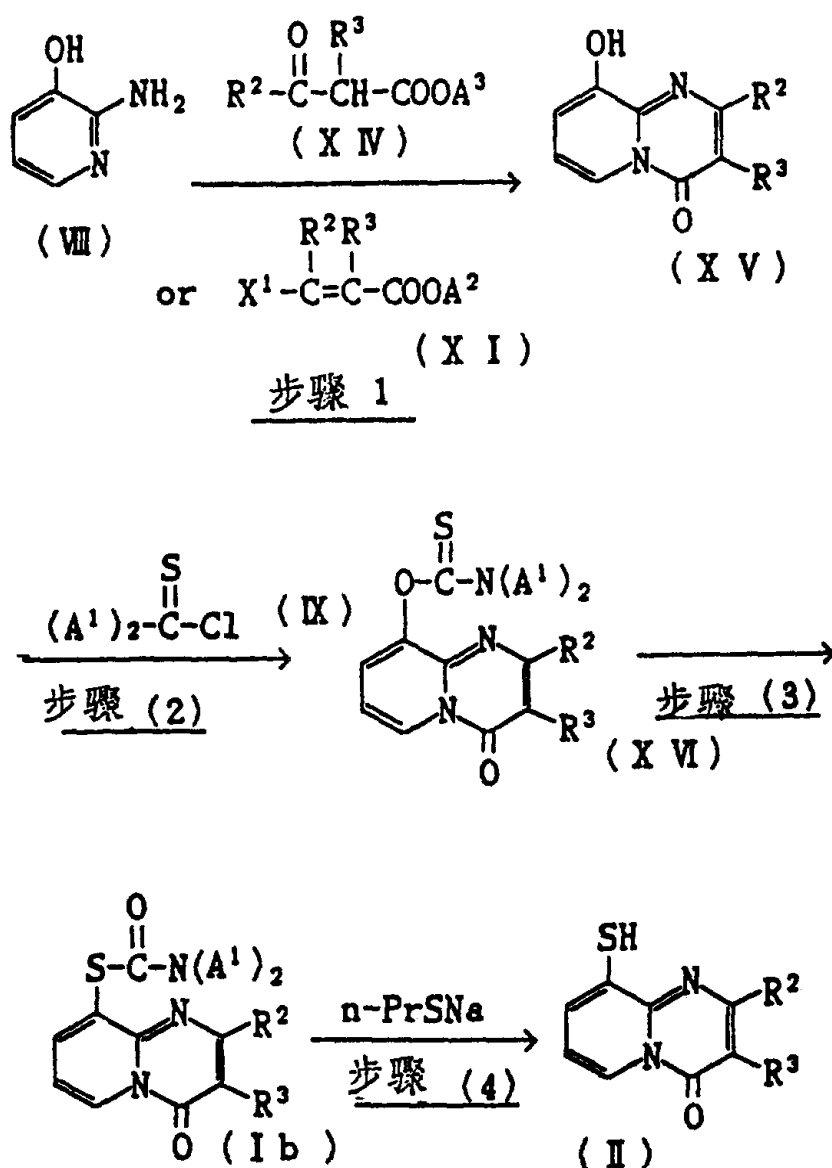
步骤3

由于使烯胺(X II) 进行这步反应, 所以通过闭环和同时进行 O → S 重排来制备混合物(I b) , 通过在溶剂中例如甲苯、二甲苯或沸点高于1 0 0 °C , 最好是高于2 0 0 °C 的二苯醚中回流, 反应将在几分钟内结束。

步骤4

将化合物 (I b) 与正-丙基硫醇钠反应得化合物 (II)。反应在 0 到 80 °C, 最好是 0 °C 到室温在溶剂例如四氢呋喃、二恶烷、乙醇、甲苯、二甲基甲酰胺或二甲基亚砷中进行。

原料合成方法(2)



(其中 A^1 、 A^3 、 R^2 、 R^3 和 X^1 如上述定义。)

步骤1

将2 - 氨基- 3 - 羟基吡啶(V III) 在酸性缩合剂存在下与 β - 氧化羧酸酯(X I V) 反应, 得化合物(X V) 。该反应在5 0 °C 到1 5 0 °C 范围, 最好在8 0 到1 2 0 °C 内进行。酸性缩合剂包括多磷酸、乙酸和丙酸等。如果需要, 可以加任何溶剂如水、甲醇、乙醇、异丙醇、正- 丁醇等。

β - 氧化羧酸酯(X I V) 可用 C. R. Hauser 等. , Organic Reactions, 1 , 2 6 6 (1 9 4 2) 中公开的方法制备。

或者, 9 - 羟基- 4 H- 吡啶并 [1 , 2 - a] 嘧啶- 4 - 酮(X V) 也可用2 - 氨基- 3 - 羟基吡啶(V III) 与酯(X I) 反应制得。反应按合成方法(I)步骤2 进行。

步骤2

反应按合成方法(I)步骤1 进行。

步骤3

反应在1 0 0 到1 7 0 °C 于溶剂中如甲苯、二甲苯、苯甲醚、二甘醇或四氯乙烷, 按合成方法(I)步骤3 进行。

步骤4

反应按合成方法(I)步骤4 进行。

本发明的目的化合物(I) 能被转换成其盐。根据取代基的种类

和其它条件，(I) 可被转换成碱金属盐(如锂盐、钠盐、钾盐等) 或碱土金属盐(如钙盐、镁盐等)。目的化合物(I) 最后能被更进一步转换成它的酸加成盐，能用于这种目的的酸包括无机酸如盐酸、氢溴酸和磷酸，有机酸如乙酸、草酸、马来酸、富马酸、柠檬酸、苹果酸、乙二酸和琥珀酸。

本发明的目的化合物(I) 和 / 或它的盐对人或动物可以口服或胃肠外给药。例如，化合物(I) 可以片、颗粒、散剂、胶囊或液体剂型口服和以注射剂或栓剂形式胃肠外给药。

这些制剂可用稀释剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、稳定剂、悬浮剂、分散剂、助溶剂、防腐剂等按常规方法制备。

稀释剂例子包括乳糖、蔗糖、淀粉、纤维素、山梨醇等，粘合剂包括阿接伯胶、明胶、聚乙烯吡咯烷酮等，润滑剂包括硬脂酸镁、滑石粉、硅胶等。

当本发明化合物(I) 用于治疗成人消化性溃疡时，化合物(I) 的剂量为1 - 100 毫克 / 公斤，每天1 次或分次口服或胃肠外给药。

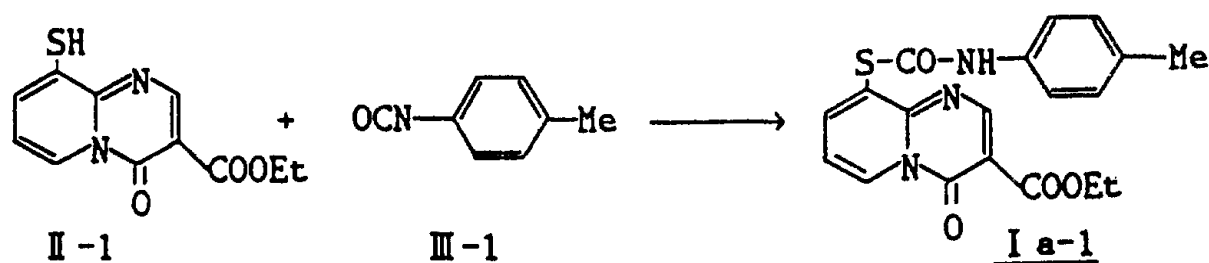
本发明将通过以下实施例、参考例和配方作更详细的说明。

Me - 甲基； Et - 乙基； n - p r - 正- 丙基； t - Bu - 叔- 丁基； CH₂ Cl₂ - 二氯甲烷； CHCl₃ - 氯仿； Ac OEt - 乙酸乙酯； THF - 四氢呋喃； K₂ CO₃ - 碳酸钾。

DMF - 二甲基甲酰胺； NaH - 氢化钠(60 % 油状悬浮体) ； m - CPBA - 3 - 氯过苯甲酸； (d) - 分解点。

实施例1

3 - 乙氧羰基 - 9 - (4 - 甲基苯 - 氨基甲酰基硫) - 4 H - 吡啶并 [1 , 2 - a] 嘧啶 - 4 - 酮 I a - 1 的制备



将 0 . 3 5 克 4 - 甲基苯基异氰酸酯 III - 1 加到 0 . 4 克 3 - 乙氧羰基 - 9 - 巯基 - 4 H - 吡啶并 [1 , 2 - a] 嘧啶 - 4 - 酮 II - 1 在 1 0 毫升干燥二氯甲烷的悬浮液中，得到的混合物于室温搅拌 4 小时，此时一旦反应物溶解后，反应混合物再次结晶。

然后将产物过滤，用乙酸乙酯洗并从乙酸乙酯中重结晶，得标题化合物 Ia - 1 0 . 4 4 1 克。

收率：7 2 %

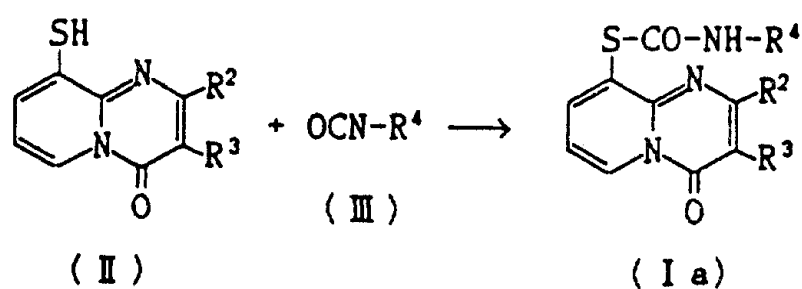
熔点：1 7 0 - 1 7 2 °C

分析计算值：C₁₉ H₁₇ O₄ N₃ S

C, 5 9 . 5 2 ; H, 4 . 4 7 ; N, 1 0 . 9 6 ; S, 8 . 3 6
(%)

实验值：C, 5 9 . 5 2 ; H, 4 . 4 5 ; N, 1 0 . 8 4 ;
S, 8 . 4 7 (%) 。

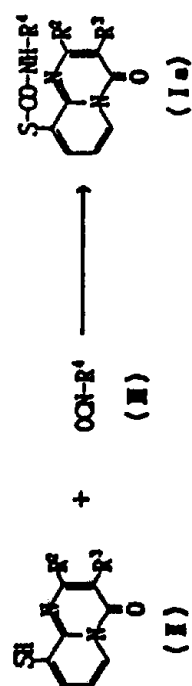
实施例 2 - 1 9



将异氰酸酯 (III) 加到 9 - 巯基 - 4 H - 吡啶并 [1 , 2 - a] 嘧啶 - 4 - 酮 (II) 在合适溶剂的悬浮液中, 得到的混合物在室温搅拌约 1 - 5 小时。将析出的结晶过滤, 用乙酸乙酯洗并从乙酸乙酯中重结晶得目的化合物 (I a) 。

表 I 指出制备化合物 (I a) 的反应条件 (即反应物结构和用量、溶剂、反应时间等), 以及产物 (I a) 的结构和它们的物理常数 (即熔点和元素分析) 。

表 1 (1)



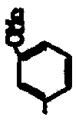
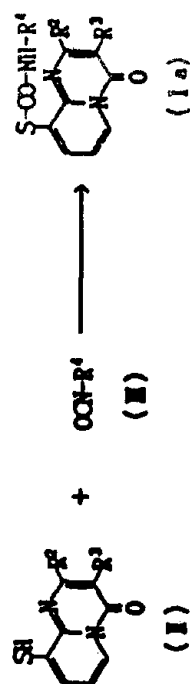
实施例序号	R ¹	R ²	R ³	用量(克)			溶剂 (毫升)	反应 时间 (小时)	目的化合物 (Ia)						
				化合物 (I)	异氰 酸酯 (II)	化合物 序号			收 率 (%)	熔点 (°C)	分子式	元素分析			
												上: 实验值			
												下: 计算值			
C	H	N	S												
2	H	COOEt	n-Pr	0.6	0.23	1	Ia-2	37	~250	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S	53.72	5.11	9.56	12.53	
											53.43	4.80	9.56	12.16	
3	H	COOEt		1.0	0.65	1	Ia-3	68.2	184-186	C ₁₁ H ₁₀ O ₄ N ₂ SCl	53.66	3.65	10.13	7.73	8.39
											53.54	3.49	10.41	7.94	8.78
4	H	COOEt		0.347	0.22	1	Ia-4	58.6	164-167	C ₁₂ H ₁₁ O ₄ N ₂ S	58.54	4.17	11.35	8.46	
											58.53	4.09	11.38	8.68	
5	H	COOEt		0.4	0.35	1	Ia-5	80.0	168-171(d)	C ₁₁ H ₁₀ O ₄ N ₂ SF	55.56	3.61	10.83	8.40	5.09
											55.81	3.64	10.85	8.28	4.90
6	H	COOEt		0.5	0.4	3	Ia-6	68	155-157(d)	C ₁₂ H ₁₁ O ₅ N ₂ S	56.94	4.30	10.42	7.90	
											57.13	4.29	10.52	8.03	
7	H	COOEt		0.5	0.4	3	Ia-7	70	162-164(d)	C ₁₂ H ₁₁ O ₅ N ₂ S	56.90	4.29	10.53	8.04	
											57.13	4.29	10.52	8.03	

表 1 (2)



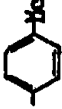
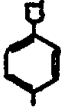
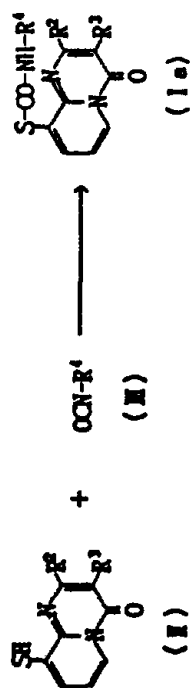
实施例序号	R ¹	R ²	R ³	用量(克)		溶剂 (毫升)	反应 时间 (小时)	目的化合物 (Ia)				元素分析 (%)		上: 实验值 下: 计算值		
				化合物 (I)	异氰 酸酯 (II)			化合物 序号	收 率 (%)	熔点 (°C)	分子式					
												C	H	N	S	
8	H	COOEt		0.5	0.4	CH ₂ Cl ₂ (15)	2	I a-8	84.5	265-267	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S	57.32 57.13	4.40 4.29	10.32 10.52	7.97 8.03	
9	H	COOEt		0.5	0.5	CH ₂ Cl ₂ (15)	4	I a-9	75	185-188(d)	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ N ₂ SF ₃	52.19 52.17	3.35 3.23	9.54 9.61	7.51 7.33	F13.04 13.03
10	Me	H		0.4	0.4	CH ₂ Cl ₂ (12)	2	I a-10	76.8	237-238	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S	62.61 62.75	4.78 4.65	12.94 12.91	9.92 9.85	
11	Me	H		0.5	0.4	CH ₂ Cl ₂ (10)	3	I a-11	87	240-241	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S	61.59 61.72	4.20 4.21	13.57 13.50	10.23 10.30	
12	Me	H		0.44	0.4	CH ₂ Cl ₂ (10)	1	I a-12	65	240-241	C ₁₁ H ₁₀ O ₂ N ₂ SCl	55.44 55.57	3.67 3.45	12.39 12.15	9.12 9.27	
13	H	COOEt		0.7	0.6	CH ₂ Cl ₂ (17)	4	I a-13	88.9	161-165(d)	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S	59.46 59.52	4.60 4.47	10.94 10.96	8.44 8.37	

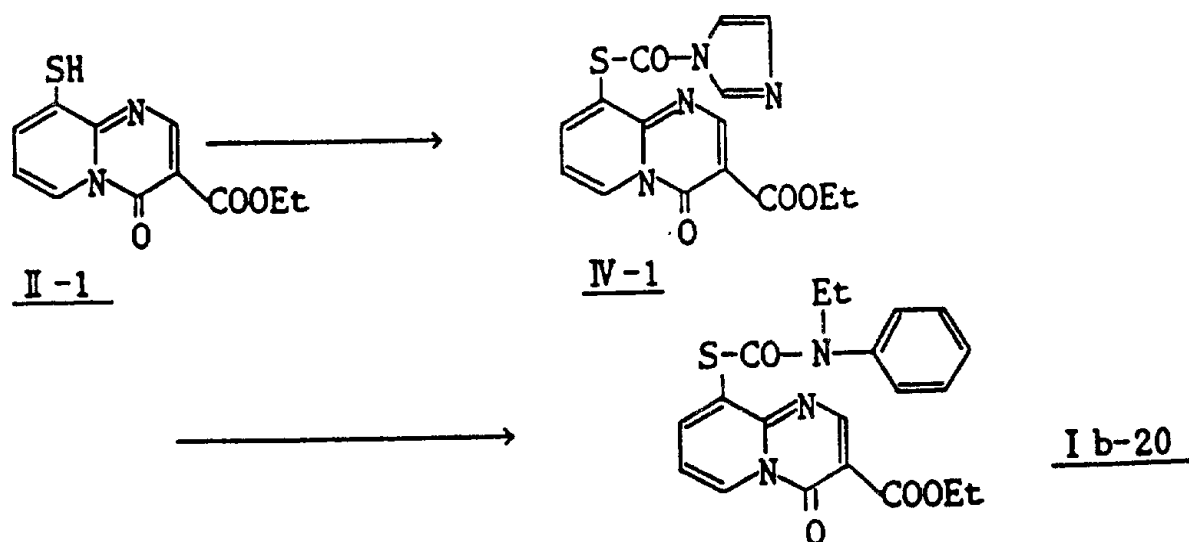
表 1 (3)



实施例序号	R ¹	R ²	R ³	用量(克)		溶剂 (毫升)	反应 时间(小时)	目的化合物					
				化合物 (g)	异氰酸酯 (g)			化合物 序号	收 率 (%)	熔点 (°C)	分子式	元素分析 (%)	
													上: 实验值 下: 计算值
14	H	COOEt		0.7	0.6	CH ₂ Cl ₂ (17)	3	Ia-14	83.9	153-156(d)	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S	59.62 4.45 10.97 9.04 59.52 4.47 10.96 8.36	
15	H	COOEt		0.7	0.6	CH ₂ Cl ₂ (15)	3	Ia-15	95	214-216	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S	52.30 3.37 13.52 7.76 52.17 3.41 13.52 7.74	
16	H	COOEt	Me	0.7	0.3	CH ₂ Cl ₂ (15)	3	Ia-16	81.4	259-261	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S	51.02 4.26 13.64 10.12 50.81 4.26 13.67 10.43	
17	H	COOEt	t-Bu	0.7	0.4	CH ₂ Cl ₂ (17)	3	Ia-17	61.4	154-156	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S · $\frac{1}{2}$ H ₂ O	54.33 5.22 11.77 54.21 5.49 11.85	
18	H	COOEt		0.7	0.4	CH ₂ Cl ₂ (17)	3	Ia-18	60	149-151(d)	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S	57.33 5.53 11.19 8.38 57.59 5.64 11.19 8.54	
19	H	COOEt		0.5	0.5	CH ₂ Cl ₂ (10)	4	Ia-19	61.2	174-175	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S	57.09 4.34 9.56 7.05 57.14 4.34 9.52 7.26	

实施例20

3-乙氧羰基-9-(N-乙基-N-苯基-氨基甲酰基硫)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 Ib-20 的制备



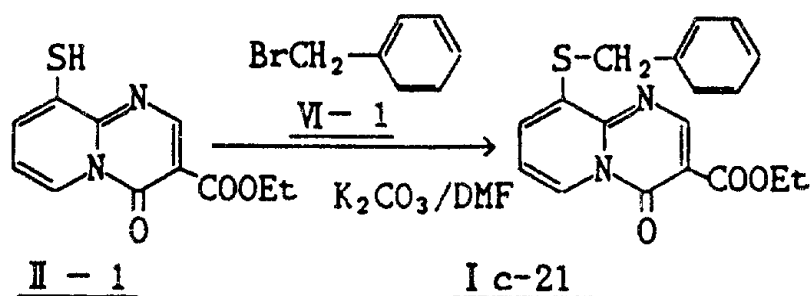
将0.3克N, N'-羰基二咪唑于搅拌下加到0.413克3-乙氧羰基-9-巯基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 II-1 在10毫升二氯甲烷的悬浮液中,得到的混合物搅拌1小时。将反应混合物与0.2克N-乙基苯胺 V-1 混合并再搅拌16小时。反应结束后,减压蒸去溶剂,残余物在硅胶柱上用色谱法纯化,得0.34克标题化合物 Ib-20,为一粘稠油状物。

核磁共振(CDCl_3) δ : 1.11 (3 H, t, $J=7$ Hz), 1.27 (3 H, d, $J=7$ Hz), 3.22 (2 H, q, $J=7$ Hz), 4.15 (2 H, q, $J=7$ Hz), 6.80-7.80 (8 H, m), 7.96 (1 H, s)。

质谱, M^+ (m/e): 397

实施例2 1

(1)3 - 乙氧羰基- 9 - 苄硫基- 4 H- 吡啶并〔1 , 2 - a 〕嘧啶- 4 - 酮 I c - 2 1 的制备



将0 . 3 克苄基溴 V I - I 和0 . 5 克碳酸钾加到0 . 3 克3 - 乙氧羰基- 9 - 巯基- 4 H- 吡啶并〔1 , 2 - a 〕嘧啶- 4 - 酮 II - 1 在4 毫升无水二甲基甲酰胺的悬浮液中，得到混合物在室温搅拌 5 小时，用水将反应混合物稀释，过滤析出的结晶并将其溶于氯仿中，氯仿溶液在硫酸钠上干燥，蒸发，得0 . 3 8 9 克标题化合物 I c - 2 1 。

收率：9 5 . 3 %

熔点：1 7 3 - 1 7 4 °C (从乙酸乙酯中重结晶)

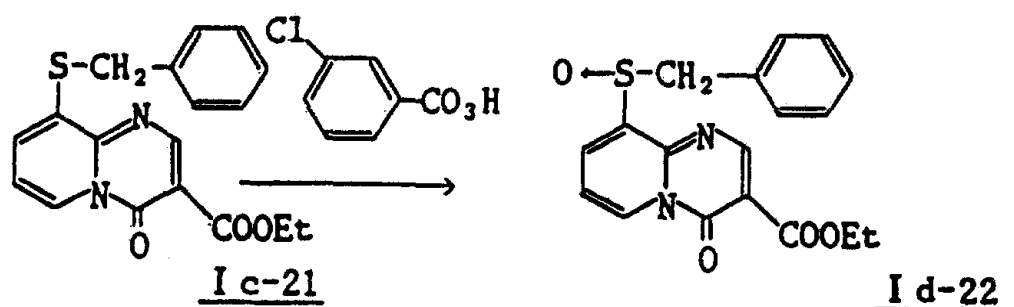
分析计算值：C₁₈ H₁₆ O₃ N₂ S

C, 6 3 . 5 1 ; H, 4 . 7 4 ; N, 8 . 2 3 ;
S, 9 . 4 2 (%)

实验值：C, 6 3 . 4 8 ; H, 4 . 6 3 ; N, 8 . 1 7 ;
S, 9 . 3 0 (%)

(2)3 - 乙氧羰基- 9 - 苄基亚硫酰基- 4 H- 吡啶并〔1 , 2 -

a) 噻啉-4-酮 Id-22 的制备



将上述项(I)中提供的3-乙氧羰基-9-苄硫基-4H-吡啉并
(1,2-a)噻啉-4-酮 Ic-21 在25毫升氯仿中的溶剂冷
到 0°C, 在搅拌下, 加0.5克固态对氯过苯甲酸, 将混合物在同
样温度下加64小时, 反应混合物依次用 5% 硫代硫酸钠水溶液、5%
碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 将得到的混合物在无水硫酸钠上干燥后,
把溶剂蒸发掉, 残余物(1克)用快速色谱法进行纯化, 用乙酸乙酯
洗脱, 将从洗脱液中制得的固体用乙酸乙酯重结晶, 得标题化合物
(Ib-22) 0.6 克。

收率: 81.9 %

熔点: 175 - 176 °C

分析计算值: C₁₈ H₁₆ O₁ N₂ S

C, 60.66; H, 4.53; N, 7.86;

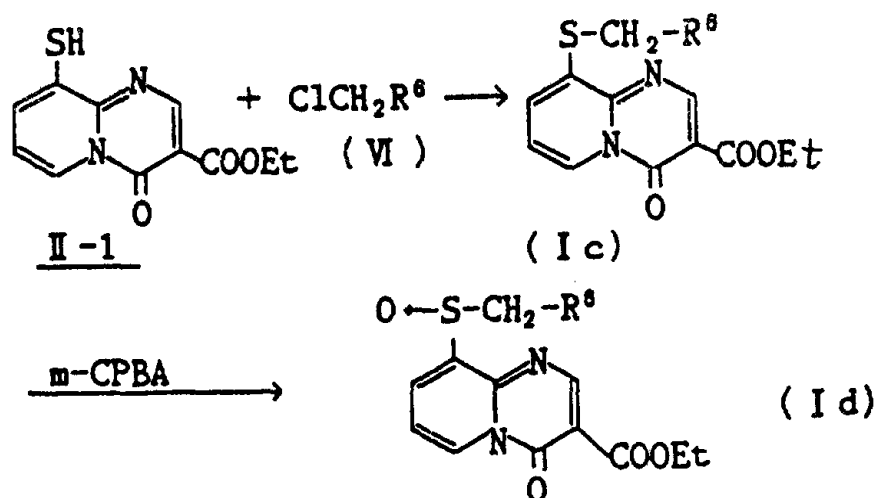
S, 9.00 (%)

实验值: C, 60.72; H, 4.64; N, 7.75;

S, 8.80 (%)

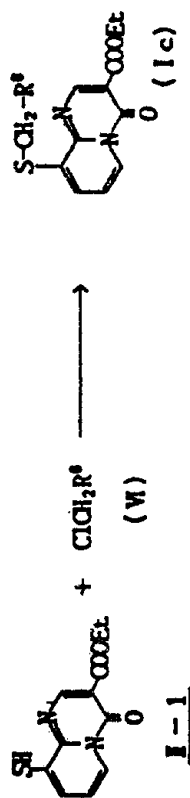
实施例22-23

(1) 将氯化物 (VI) 和碳酸钾加到 3-乙氧羰基-9-巯基-



4 H-吡啶并〔1, 2 - a〕嘧啶-4-酮 II-1 无水二甲基甲酰胺的悬浮液中, 将混合物在室温搅拌数小时, 反应混合物用水稀释, 过滤析出的结晶并将它溶在 CHCl₃ 中, 得到的混合物在无水硫酸钠上干燥, 从混合物中蒸去溶剂得化合物 (Ic)。

表2 指出制备化合物 (Ic) 的反应条件 (即反应物的结构和用量, 溶剂, 反应时间等), 以及产物 (Ic) 的结构和它们的物理常数 (即熔点和元素分析)。



实 施 例 序 号	R'	反应物用量(克)			二甲基 甲酰胺 (DMF) 用 量 (毫升)(小时)	反 应 时 间 (小时)	目 的 化 合 物 (Ic)								
		K ₂ CO ₃		化 合 物 (I-1)			化 合 物 (W)	收 率 (%)	熔 点 (°C)	分 子 式	元 素 分 析 (%)				
		上: 实验值	下: 计算值								C	H	N	S	F
22 (1)		0.25	0.16	0.5	3	2	1c-23	98	168~169	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ SF	60.23	4.30	7.76	9.09	5.55
22 (2)		1.5	1.0*	2.0	20	4	1c-25	58.6	158~159	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S	59.91	4.41	12.22	9.62	
											60.33	4.22	7.82	8.95	5.50
											59.81	4.43	12.31	9.39	

* 按盐酸盐的用量

(2)在冷却和搅拌下，将间- 氯过苯甲酸加到化合物(I c) 的氯仿溶液中，将得到的混合物在同样温度下搅拌数小时，所应混合物依次用 5% 硫代硫酸钠水溶液、 5% 碳酸氢钠水溶液和水洗涤。得到的混合物经在无水硫酸钠上干燥之后，将溶剂蒸去，残余物用快速色谱法纯化，用醋酸乙酯洗脱，从洗脱液中得到的固体用醋酸乙酯重结晶，得化合物(I d) 。

表3 指出制备化合物(I d) 的反应条件(即反应物的结构和用量、溶剂、反应时间等) ，以及产物(I d) 的结构和它们的物理常数(即熔点和元素分析) 。

实施例2 4

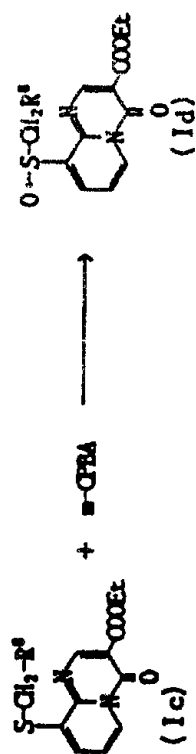
3 - 乙氧羰基- 9 - [(4 - 正- 丁氧基- 苯甲酰基) 硫基] - 4 H- 吡啶并 [1 , 2 - a] 嘧啶- 4 - 酮 I e - 2) 的制备

将0 . 7 克4 - 正- 丁氧基- 苯甲酰氯在搅拌下加到0 . 8 克3 - 乙氧羰基- 9 - 硫基- 4 H- 吡啶并 [1 , 2 - a] 嘧啶- 4 - 酮 II - 1 、0 . 5 克粉末状碳酸钾和2 5 毫升丙酮的混合物中，将得到的混合物在室温搅拌 2 小时，过滤生成的沉淀并将它分散在水- 氯仿中，氯仿层用饱和盐水洗涤，在无水硫酸钠上干燥并浓缩。将残余物(1 . 1 克) 在硅胶柱上用色谱法纯化，用乙酸乙酯洗脱，洗脱液浓缩得0 . 7 克标题化合物。

收率：5 1 %

分析计算值：C₂₂ H₂₂ O₅ N₂ S

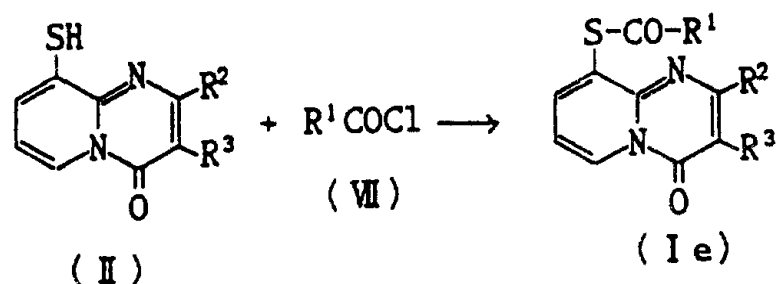
C, 6 1 . 9 6 ; H, 5 . 2 0 ; N, 6 . 5 7 ;
S, 7 . 5 2 (%)



实施例序号	R'	用量(克)		反应温度(°C)	反应时间(小时)	化合物 (Id)					元素分析 (%)				上: 实验值	
		化合物 (Ic)	(m-CPBA)间-氯过苯甲酸			化合物序号	收率 (%)	熔点 (°C)	分子式		C	H	N	S	F	
22-(2)		1.0	0.7	-5~+10	2	Id-24	~100	171~172	C ₁₄ H ₁₁ O ₂ N ₂ SF		57.43	4.02	7.37	8.80	5.34	
23-(2)		0.7	0.5	-5~+5	2	Id-26	74.3	183~185	C ₁₇ H ₁₇ O ₂ S ½H ₂ O		57.75	4.04	7.48	8.56	5.07	
											55.89	4.19	11.37	8.86	-	
											55.73	4.40	11.47	8.75	-	

实验值：C, 61.73 ; H, 5.22 ; N, 6.47 ;
S, 7.65 (%)

实施例25-50



将一种合适的碱加到9-巯基-4H-吡啶并〔1,2-a〕嘧啶-4-酮(II)在合适溶剂的悬浮液或溶液中,然后再加酰基氯(VII),将生成的混合物在室温搅拌约1到5小时,反应混合物在真空中浓缩到干,将残余物分散在水-氯仿中,有机层用水洗涤、干燥并浓缩。残余物通过用溶剂重结晶或进行色谱纯化,从而得目的化合物(Ie)。

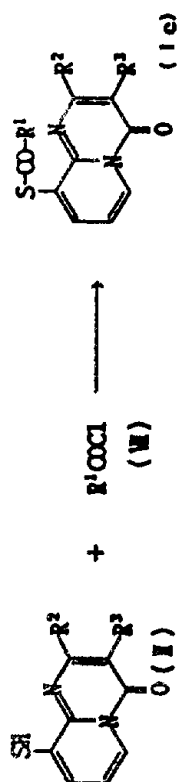
表4指出制备化合物(Ie)的反应条件(即反应物结构和用量,溶剂,反应时间等)以及产物(Ie)的结构和物理常数。

实施例51

3-乙氧羰基-9-〔〔(5-甲基异恶唑-3-基)-羰基〕巯基〕-4H-吡啶并〔1,2-a〕嘧啶-4-酮Ie-54的制备

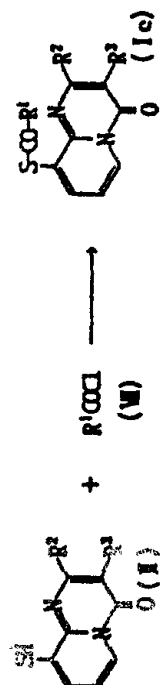
表 4 (1 - 4)

表 4 (1)



实施例序号	R ²	R ³	R ¹	用量(克)		溶剂 (毫升)	反应 时间 (小时)	目的化合物				元素分析 (%)		上:计算值 下:实验值		
				化合物 (H)	(W)			化合物 (序号)	收率 (%)	熔点(°C)	分子式	C	H	N	S	Cl,F,Br
25	H	CO ₂ Et		1.5	2.0	Acetone (20)	2	Ic-28	98.8	154-156	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S	55.90	3.59	8.13	9.10	
26	H	CO ₂ Et		0.7	0.43	" (20)	3	Ic-29	82.5	176-178	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S	55.81	3.51	8.14	9.31	
27	H	CO ₂ Et		0.6	0.39	" (20)	1.5	Ic-30	92.6	169-170	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S ₂	53.04	3.50	7.62	17.93	
28	H	CO ₂ Et		0.3	0.21	" (10)	24	Ic-31	75.1	133-135	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S	57.40	3.68	11.67	8.86	
29	H	CO ₂ Et		0.4	0.3	" (10)	2	Ic-32	75.2	179-181	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S	59.18	4.09	7.17	8.30	
30	H	CO ₂ Et		0.4	0.3	" (10)	1.5	Ic-33	96.5	137-140	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ SCl	55.61	3.51	7.12	8.16	8.97(Cl)
												55.60	3.37	7.21	8.25	9.12(Cl)

表 4 (2)



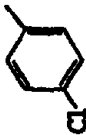
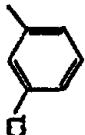
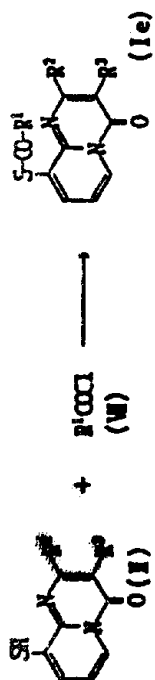
化合物 序号	R'	R'	R'	用量(克)		溶剂 (毫升)	反应 时间 (小时)	目的化合物					(Ic)				
				化合物 (H)	(W)			收率 (%)	熔点(°C)	分子式	元素分析		上: 计算值				
											(Z)	(X)	C	H	N	S	Cl, P, Br
31	H	CO ₂ Et		0.4	0.3	Acetone (10)	1.5	I e-34	98.2	172-176	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ SCl	55.39	3.34	7.18	8.21	9.06(Cl)	
32	H	CO ₂ Et		0.4	0.3	" (10)	1	I e-35	93.3	164-168	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ SCl·1/2H ₂ O	54.95	3.54	6.71	8.25	9.43(Cl)	
33	H	CO ₂ Et	Et-	0.4	0.2	" (10)	5	I e-36	77.6	116-118	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S	54.59	4.58	9.21	10.33		
34	H	CO ₂ Et	Ph-CH ₂ -	0.4	0.3	" (10)	2	I e-37	76.4	122-124	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S·1/2H ₂ O	61.35	4.37	7.50	8.60		
35	H	CO ₂ Et	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	0.4	0.3	" (10)	2	I e-38	51.8	65-67	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S	61.64	4.41	7.57	8.66		
36	H	CO ₂ Et		0.4	0.2	" (10)	3	I e-39	59	139-142	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S·1/2H ₂ O	59.44	6.00	7.81	8.89		
37	H	CO ₂ Et		0.4	0.2	" (10)	3	I e-40	83.8	165-172	C ₁₁ H ₁₁ O ₄ N ₂ S	59.65	6.12	7.73	8.85		
												55.86	4.45	8.71	9.99		
												55.96	4.51	8.70	9.96		
												55.62	3.63	8.18	9.21		
												55.81	3.51	8.14	9.31		

表 4 (3)

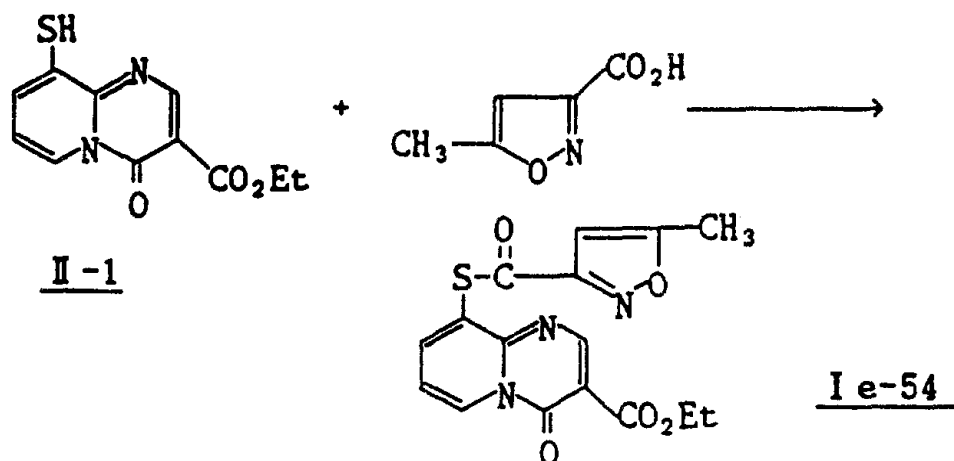


化合物 序号	R ¹	R ²	R ³	用量(克)		溶剂 (毫升)	反应 时间 (小时)	化合物 序号	收率 (%)	熔点(°C)	分子式			元素分析			上: 计算值 下: 实验值	
				(I)	(W)						C	H	N	C	H	N	上: 计算值 下: 实验值	上: 计算值 下: 实验值
38	H	CO ₂ Et		0.5	0.4	Acetone (20)	1.5	Ie-41	100	186-192d	C ₁₇ H ₁₁ O ₄ N ₂ S [·] /xH ₂ O			56.95	3.84	11.80	8.69	8.69
39	H	CO ₂ Et		0.4	0.3	" (10)	1	Ie-42	67.7	132-134	C ₁₁ H ₈ O ₄ N ₂ S			60.00	5.57	7.84	8.99	8.93
40	H	CO ₂ Et		0.4	0.3	" (10)	1	Ie-43	85.2	129-131	C ₁₁ H ₁₀ O ₄ N ₂ S [·] /xH ₂ O			53.92	3.80	7.44	16.95	16.95
41	H	CO ₂ Et		0.4	0.34	" (10)	0.5	Ie-44	100	161-164	C ₁₈ H ₁₄ O ₄ N ₂ S [·] /xH ₂ O			64.90	3.99	6.81	7.73	7.86
42	H	CO ₂ Et		0.4	0.3	" (10)	1	Ie-45	41.2	140-142	C ₁₁ H ₁₀ O ₄ N ₂ S			59.46	4.16	7.34	8.39	8.34
43	H ₂	H		0.3	0.3	" (10)	0.5	Ie-46	47.2	219-228d	C ₁₈ H ₁₄ O ₄ N ₂ S [·] /xH ₂ O			58.33	3.56	9.69	11.04	11.13
44	H	CO ₂ Et		0.4	0.3	" (10)	0.5	Ie-47	32.7	116-117	C ₁₁ H ₁₀ O ₄ N ₂ S			63.33	5.07	6.81	8.18	8.09

表 4 (4)



实施例 序号	R^1	R^2	R^3	用量(克)		溶剂 (毫升)	反应 时间 (小时)	目的化合物 (Ie)				元素分析				
				化合物 (H)	(W)			化合物 (序号)	收率 (%)	熔点(°C)	分子式	(%)	C	H	N	上: 计算值 下: 实验值 S Cl.F.Br
45	H	CO ₂ Et		0.4	0.4	Acetone (10)	0.5	I e-48	70.7	171-173	C ₁₈ H ₁₄ O ₂ N ₂ SCl ₂		50.85	2.99	6.51	7.61 16.68(Cl)
46	H	CO ₂ Et		0.4	0.3	" (10)	3	I e-49	80.8	175-178	C ₁₈ H ₁₄ O ₂ N ₂ S' / H ₂ O		51.07	2.86	6.62	7.58 16.75(Cl)
47	H	CO ₂ Et		0.4	0.35	" (10)	1	I e-50	52.1	173-175	C ₁₈ H ₁₄ O ₂ N ₂ SBr		62.63	4.13	7.17	8.31
48	H	CO ₂ Et		0.4	0.34	" (10)	1	I e-51	35.4	122-124	C ₁₈ H ₁₄ O ₂ N ₂ SF ₃		49.77	3.10	6.51	7.57 18.13(Br)
49	H	CO ₂ Et		0.4	0.26	" (10)	1.5	I e-52	49.5	152-155	C ₁₈ H ₁₄ O ₂ N ₂ S		49.89	3.02	6.47	7.40 18.44(Br)
50	H	CO ₂ Et		0.4	0.3	" (10)	1	I e-53	72.1	147-149	C ₁₈ H ₁₄ O ₂ N ₂ S' / H ₂ O		54.03	3.10	6.63	7.59 13.50(F)
													54.08	3.14	6.78	7.82 13.39(F)
													59.94	3.52	10.87	8.26
													60.15	3.45	11.08	8.45
													53.75	3.26	10.41	7.99
													53.65	3.35	10.43	7.96



将0.39克亚硫酰氯加到0.23克3-羧基-5-甲基异恶唑在5毫升干燥苯的溶液中，然后加3滴二甲基甲酰胺。将生成的混合物在油浴上回流加热5小时，并真空浓缩。将残余物溶于10毫升丙酮，并与1.1克粉末状碳酸钾和0.4克3-乙氧羰基-9-巯基-4H-吡啶并〔1,2-a〕嘧啶-4-酮II-1混合，混合物在室温搅拌1小时，将反应混合物真空浓缩，残余物在硅胶柱上用色谱法纯化，用乙酸乙酯洗脱，将洗脱液浓缩得0.2克标题化合物。

收率：33.8%

熔点：147-150℃（从氯仿-正-己烷中重结晶）

分析计算值：C₁₆H₁₃O₅N₃S·1/2H₂O

C, 52.17; H, 3.93; N, 11.41;

S, 8.71 (%)

实验值：C, 52.42; H, 3.69; N, 11.32;

S, 8.87 (%)

实施例5 2

3 - 乙氧羰基- 9 - [((5 - 环丙基异噁唑- 3 - 基羰基) 硫) - 4 H- 吡啶并 (1 , 2 - a) 嘧啶- 4 - 酮 Ie - 5 5 的制备

将0 . 3 9 克亚硫酰氯加到0 . 2 8 克3 - 羧基- 5 - 环丙基异噁唑在5 毫升干燥苯的溶液中, 然后加3 滴二甲基甲酰胺。将生成的混合物在油浴上回流内加热5 小时, 并真空浓缩。将残余物溶于1 0 毫升丙酮, 并与1 . 1 克粉末状碳酸钾和0 . 4 克3 - 乙氧羰基- 9 - 硫基- 4 H- 吡啶并 (1 , 2 - a) 嘧啶- 4 - 酮混合, 将生成的混合物在室温搅拌 1小时并真空浓缩。将残余物溶于氯仿并过滤此溶液, 以除去不溶解的物质, 滤液真空浓缩到干, 残余物从氯仿- 正- 己烷中重结晶得0 . 3 2 克标题化合物 Ie - 5 5 。

收率: 5 2 %

熔点: 1 8 9 - 1 9 1 °C (分解)

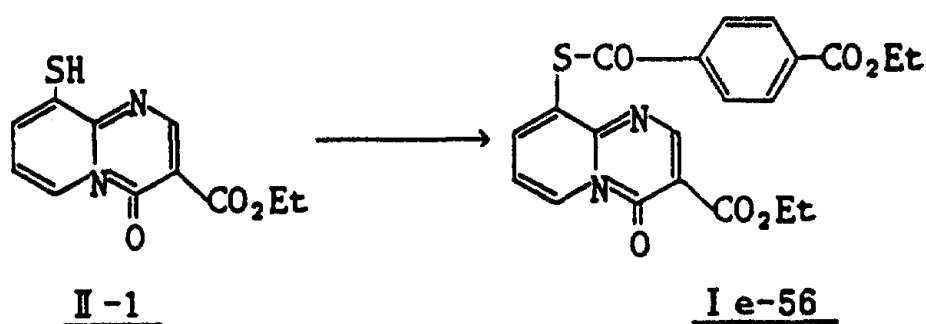
$C_{16}H_{15}O_5N_3S \cdot 1/5H_2O$

计算值: C, 5 5 . 5 7 ; H, 3 . 9 9 ; N, 1 0 . 8 0 ;
S, 8 . 2 4 (%)

实验值: C, 5 5 . 5 3 ; H, 3 . 9 9 ; N, 1 0 . 7 2 ;
S, 8 . 1 7 (%)

实施例5 3

3 - 乙氧羰基- 9 - (4 - 乙氧羰基- 苯甲酰基) 硫- 4 - 吡啶并 (1 , 2 - a) 嘧啶- 4 - 酮 Ie - 5 6 的制备



将0.52克(4.4毫摩尔)亚硫酰氯加到1.47克(2.4毫摩尔)4-乙氧羰基-苯甲酸、3滴二甲基甲酰胺和10毫升苯的混合物中。将得到的混合物在搅拌下回流加热3小时然后真空浓缩到干。将残余物溶于丙酮并与1.4克固体碳酸钾然后与0.5克(2毫摩尔)3-乙氧羰基-9-巯基-4H-吡啶并〔1,2-a〕喹啉-4-酮II-1混合,将生成的混合物在室温强烈搅拌20分钟。将反应混合物真空浓缩到干,并将残余物分散在氯仿-水中,有机层在硫酸钠上干燥并真空浓缩。将残余物在硅胶柱上用色谱法纯化,用乙酸乙酯洗脱,得标题化合物Ie-560.9克。

收率: 约100%

熔点: 146 - 148 °C (氯仿-正-己烷)

$C_{21}H_{18}N_2O_6S$

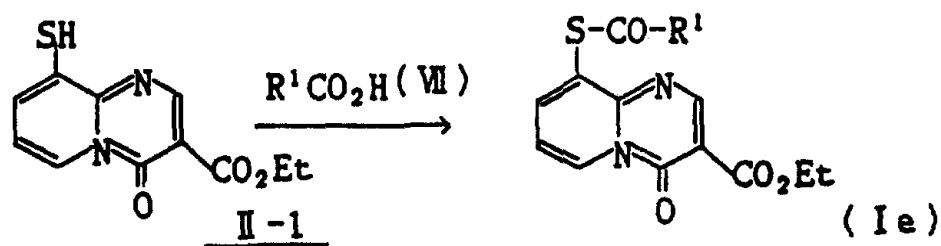
计算值: C, 59.14; H, 4.25; N, 6.57;

S, 7.52;

实验值: C, 59.92; H, 4.23; N, 6.55;

S, 7.44。

实施例5 4 - 5 7



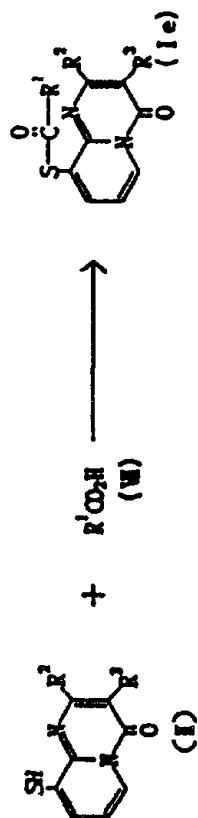
将催化量的二甲基甲酰胺加到取代芳基-羧酸(VII)在一合适溶剂(溶剂a)的悬浮液或溶液中,然后加亚硫酰氯,得到的混合物回流加热约1-5小时(反应时间 h_1),然后真空浓缩到干。将残余物溶在合适的溶剂中(溶剂b),与合适的碱和3-乙氧羰基-9-巯基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(II-I)混合,得到的混合物在室温搅拌约0.5-3小时(反应时间 h_2),反应混合物真空浓缩到干,将残余物分散在氯仿-水中,有机层用水洗涤、干燥、浓缩,残余物可用合适的溶剂通过重结晶或在硅胶上用色谱法纯化。

表5指出反应条件(即反应物的结构和用量、溶剂、反应时间等)和产物(Ie)的结构和物理常数。

实施例5 8

3-乙氧羰基-9-(4-氨基磺酰基苯甲酰基)硫-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮Ie-61的制备

表 5



实 施 例 序 号	R'	R	R'	用 量 (克)			用 量			反 应 时 间 (小 时)		收 率 (%)	化 合 物 序 号	熔 点 (° C)	分 子 式	上 : 试 验 值 元素分析(%)下 : 计算值			
				化合物 (M)	化合物 (N)	SOCl ₂ (毫升)	K ₂ CO ₃ (克)	K ₂ CO ₃ (毫升)	反应时间 (小时)										
									(a)	(b)	b ₁					b ₂	C	H	N
54	H	CO ₂ Et		0.23	0.4	0.23	1.1	5	10	5	1	56.8	Ic-57	149-151	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S ₂	53.18	3.42	7.77	17.67
55	H	CO ₂ Et		0.57	0.4	0.23	1.1	5	15	5	0.5	44.9	Ic-58	196-207 (d)	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S · 1/2 H ₂ O	62.01	4.20	7.43	5.55
56	H	CO ₂ Et		0.43	0.5	0.32	1.4	10	10	3	1	100	Ic-59	201-206 (d)	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S · 1/2 H ₂ O	57.59	3.82	6.80	7.52
57	H	CO ₂ Et		0.39	0.5	0.32	1.4	10	20	2	1	25.3	Ic-60	182-185 (d)	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S · 1/2 H ₂ O	60.21	4.18	6.99	7.94
																60.05	4.13	7.00	8.02

将0.29克三乙胺加到0.48克(2.4毫摩尔)的4-氨基磺酰基苯甲酸在10毫升二甲基甲酰胺的溶液中,然后,再加入0.28克氯甲酸乙酯,该混合物在室温搅拌1小时,和0.5克固体3-乙氧羰基-9-巯基-4H-吡啶并〔1,2-a〕嘧啶-4-酮II-1混合,该混合物在室温搅拌2小时,用100毫升水稀释并用醋酸乙酯振摇,有机层用水洗、干燥、真空浓缩,残留物用醋酸乙酯洗涤,得到0.68克标题化合物。

收率:78.5%

熔点:214-217℃(分解)(醋酸乙酯-四氯呋喃)

分析计算值: $C_{18}H_{15}N_3O_2S_2$

C, 49.87; H, 3.49; N, 9.70;

S, 14.80(%)

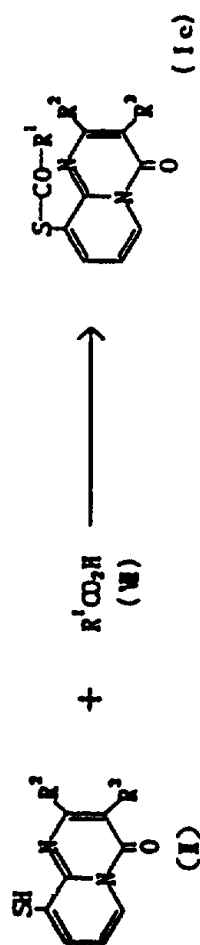
实验值: C, 49.86; H, 3.57; N, 9.49;

S, 14.64(%)

实施例59-62

将合适的碱加入到取代的芳基羧酸(VI)在合适溶剂中的悬浮液或溶液中,再将氯甲酸乙酯加入,得到的混合物于0℃-室温搅拌约0.5-2小时(反应时间 h_1),将3-乙氧羰基-9-巯基-4H-吡啶并〔1,2-a〕-嘧啶-4-酮II-1以固体形式或溶于适当的溶剂中的溶液形式加入到上面的混合物中,在0℃-100℃搅拌约0.5-5小时(反应时间 h_2),将反应混合物分散到水和适当的有机溶剂中,有机层用水洗,干燥,真空浓缩至干,残留物通过重结晶或在硅胶上用色谱法纯化,从而得到化合物(Ie)

表 6



实验序号	R'	R'	用量(克)		溶剂用量(毫升)			反应时间(小时)		收率(%)	化合物序号	熔点(°C)	分子式	上:实验值 元素分析(%)下:计算值			
			化合物	(II)	氯甲酸乙酯	三乙胺	二甲基酰胺	b ₁	b ₂					C	H	N	S
59	H	CO ₂ Et		0.48	0.5	0.25	0.4	10	1	1	Ic-62	204-210 (d)	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂	52.54	3.83	6.46	14.76
														52.76	3.73	6.48	14.83
60	H	CO ₂ Et		0.44	0.5	0.25	0.4	10	1	1	Ic-63	164-166	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	57.88	4.43	6.76	7.50
														57.96	4.38	6.76	7.74
61	H	CO ₂ Et		0.47	0.5	0.25	0.4	10	1	1	Ic-62	216-222 (d)	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	53.16	3.59	9.61	7.28
														53.14	3.52	9.79	7.47
62	H	CO ₂ Et		0.5	0.5	0.28	0.44	10	1	1.5	Ic-65	233-236 (d)	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	53.92	3.41	19.78	7.37
														54.02	3.34	19.90	7.59

表6 表示反应条件(即反应物的结构和用量溶剂,反应时间等)和产物(Ie)的结构和物理常数。

实施例6 3

3 - 乙氧羰基 - 9 - (4 - 甲氧羰基苯甲酰基)硫 - 4 H - 吡啶并[1,2-a]嘧啶 - 4 - 酮 Ie - 66 的制备

将23.8克4 - 甲氧羰基苯甲酰氯在搅拌下加入到30克3 - 乙氧羰基 - 9 - 巯基 - 4 H - 吡啶并[1,2-a]嘧啶 - 4 - 酮 II - 1、2.49克粉状碳酸钾和500毫升丙酮的混合物中,得到的混合物于室温搅拌1小时,反应混合物真空浓缩至干,将残留物分散到水 - 氯仿中,氯仿层用饱和盐水洗涤,在硫酸钠上干燥,真空浓缩,残留物从醋酸乙酯中重结晶,得到43克标题化合物 Ie - 66。

收率: 86.9 %

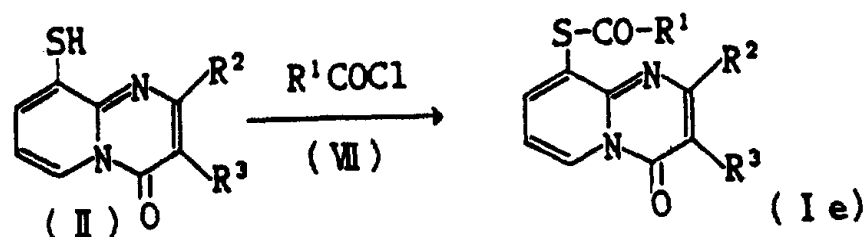
熔点: 174 - 176 °C

分析计算值: C₂₀ H₁₆ N₂ O₆ S

C, 58.24; H, 3.91; N, 6.79;
S, 7.78 (%)

实验值: C, 58.39; H, 4.00; N, 6.81;
S, 7.84 (%)。

实施例6 4 - 7 4

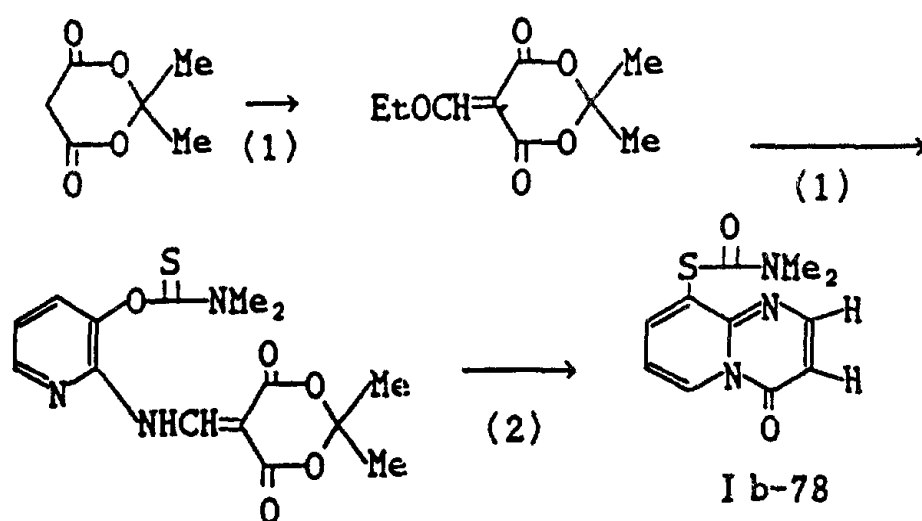


将合适的碱加入到9 - 巯基- 4 H- 吡啶并〔1 , 2 - a 〕- 嘧啶- 4 - 酮(II) 在适当溶剂中的悬浮液或溶液中, 然后加入酰基氯(V II), 该混合物在室温搅拌大约1 - 5 小时, 将反应混合物真空浓缩至干, 残留物分散到水- 氯仿中, 有机层用水洗, 干燥, 真空浓缩, 残留物以适当溶剂中重结晶或在硅胶上用色谱法进行纯化, 从而得到产物(I e) 。

表7 表示反应条件和产物(I e) 的结构和物理常数。

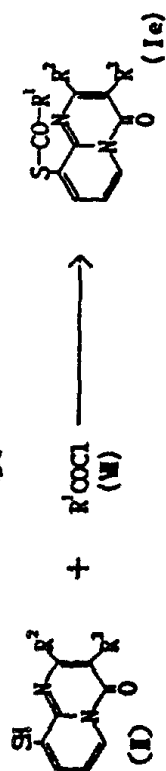
实施例7 5

9 - (二甲基氨甲酰基) 硫- 4 H- 吡啶并〔1 , 2 - a 〕- 嘧啶- 4 - 酮 I b - 7 8 的制备



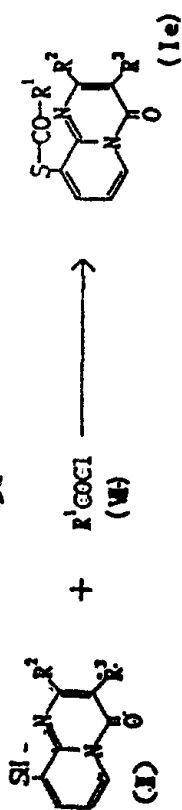
1) 6 克 2 , 2 - 二甲基- 1 , 3 - 二噁烷- 4 , 6 - 二酮和 3 0 毫升原甲酸乙酯的混合物在油浴上回流加热2 小时, 与8 克 2 - 氨基- 3 - 二甲基硫代氨甲酰氧吡啶混合, 在搅拌下再回流加热2 小时, 冷却后, 过滤沉淀的结晶, 用乙醚洗涤, 得到6 . 4 克 2 - (2 ,

表 7 (1)



实例序号	R'	R''	用量(克)		丙酮(毫升)	反应时间(分钟)	碳酸钾(克)	收率(%)	目的化合物 (Ic)			
			化合物(I)	化合物(M)					化合物序号	熔点(°C)	分子式	元素分析
												上: 实验值 下: 计算值
												C H N S 卤素
64	H	CO ₂ Et	0.4	0.37	10	45	0.33	60.8	Ic-67	135-137	C ₁₇ H ₁₇ O ₂ N ₂ SBz	50.89 3.46 6.07 6.90 17.76 51.01 3.38 6.26 7.17 17.86
65	H	CO ₂ CH ₂ Ph	0.985	0.5	50	120	0.5	67.9	Ic-68	126-137	C ₂₁ H ₁₉ O ₂ N ₂ S	66.94 4.15 6.52 7.38 66.96 4.21 6.51 7.45
66	H	CO ₂ CH ₂ Ph	0.7	0.5	20	50	0.4	61.5	Ic-69	159-160	C ₂₁ H ₁₉ O ₂ N ₂ S	62.99 4.02 5.88 6.58 63.28 3.82 5.90 6.76
67	H	CO ₂ CH ₂ Ph	0.6	0.33	20	60	0.3	26.1	Ic-70	138-139	C ₂₁ H ₁₉ O ₂ N ₂ S	65.31 5.15 6.57 7.61 65.39 5.25 6.63 7.59
68	H	CO ₂ Et	0.4	0.27	10	40	0.33	85.1	Ic-71	118-121 (d)	C ₁₇ H ₁₇ O ₂ N ₂ S · 1/2 H ₂ O	62.47 4.60 7.26 8.28 62.51 4.77 7.29 8.35

表 7 (2)



实例序号	R ²	R ¹	数量(克)		丙酮(毫升)	反应时间(分钟)	碳酸钾(克)	收率(%)	化合物序号	目的化合物 (Ie)			
			化合物(I)	化合物(II)						熔点(°C)	分子式	元素分析(%)	上: 实验值 下: 计算值
69	H		0.4	0.3	10	40	0.33	69.9	Ic-72	136-138	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ SCl	C 56.56 3.68 7.03 7.86 8.75 H 56.64 3.75 6.95 7.96 8.80	
70	H		0.4	0.24	10	30	0.33	54.6	Ic-73	80-82	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S ·H ₂ O	C 50.76 4.06 7.86 17.99 H 50.89 4.10 7.91 18.21	
71	H		0.4	0.33	10	60	0.33	71.5	Ic-74	169-172	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ SCl ₂	C 50.89 2.98 6.54 7.46 16.88 H 51.07 2.86 6.62 7.58 16.75	
72	H		0.5	0.35	20	40	0.41	80.7	Ic-75	191-196 (d)	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ SF	C 57.86 3.56 7.34 8.75 5.29 H 58.06 3.52 7.52 8.51 5.10	
73	H		0.5	0.44	10	60	0.41	58.3	Ic-76	129-131	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S	C 58.24 3.91 6.79 7.78 H 58.17 4.03 6.74 7.61	
74	H		0.5	0.4	20	60	0.5	80	Ic-77	153-154	C ₁₁ H ₁₁ O ₂ N ₂ S	C 57.98 4.75 10.07 7.64 H 58.10 4.63 10.16 7.77	

2 - 二甲基 - 4 , 6 - 二氧 - 1 , 3 - 二噁烷 - 5 - 基亚 (idene)
甲基) 氨基 - 3 二甲基硫代氨基甲酰氧吡啶, 产物从醋酸乙酯中重结晶。

熔点: 223 - 225 °C (分解)

分析计算值: $C_{15}H_{17}O_5N_3S$

C, 51.27; H, 4.88; N, 11.96

S, 8.99 (%)

实验值: C, 51.29; H, 4.78; N, 11.84

S, 8.99 (%)

2) 将上面产物 2.5 克在 100 毫升道氏热载体 A (道化学公司) 中的溶液回流加热 5 分钟。

冷却后, 该反应混合物在硅胶柱上用色谱法纯化, 先用正己烷洗脱道氏热载体 A, 然后用醋酸乙酯洗脱, 得 1.4 克标题化合物 Ib - 78。

熔点: 151 - 152 °C (醋酸乙酯)

分析计算值: $C_{11}H_{11}O_2N_3S$

C, 53.00; H, 4.45; N, 16.86;

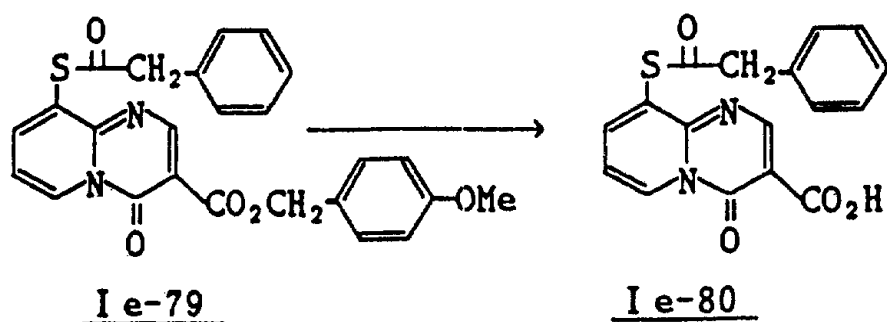
S, 12.86 (%)

实验值: C, 52.89; H, 4.36; N, 16.74;

S, 12.83 (%)

实施例 76

9 - (苄氧羰基) 硫 - 3 - 羧基 - 4 H- 吡啶并 [1 , 2 - a]
嘧啶 - 4 - 酮 Ie - 80 的制备



将0.872克9-(苄基羰基)硫-3-(4-甲氧基苄氧羰基)-4H-吡啶并〔1,2-a〕嘧啶-4-酮Ie-79、2.5克苯甲醚和10毫升干燥的二氯甲烷混合物用冰水冷却,该混合物与5毫升三氟醋酸混合,在冰水冷却下搅拌3小时,使反应混合物真空浓缩至干,残留物从醋酸乙酯中重结晶,得到标题化合物Ie-80。

分析计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$

C, 59.99; H, 3.55; N, 8.23;
S, 9.42 (%)

实验值: C, 60.00; H, 3.68; N, 8.20;
S, 9.27 (%)。

实施例77

3-羧基-9-(二甲基氨甲酰基)硫-4H-吡啶〔1,2-a〕嘧啶-4-酮Ib-81的制备

0.508克9-(二甲基氨甲酰基)硫-3-(4-甲氧基苄氧羰基)-4H-吡啶并〔1,2-a〕嘧啶-4-酮Ib-82、2.5克苯甲醚和5毫升干燥的二氯甲烷的混合物用冰水冷却,该混合物与5毫升三氟醋酸混合,在冰水冷却下搅拌3小时,反应混合物

真空浓缩至干，残留物用乙醚洗涤，得0.32克粗制品，从95%乙醇中重结晶，得到标题化合物 Ib-81。

熔点：223 - 224 °C

分析计算值：C₁₂H₁₁O₄N₃S

C, 49.14; H, 3.78; N, 14.33

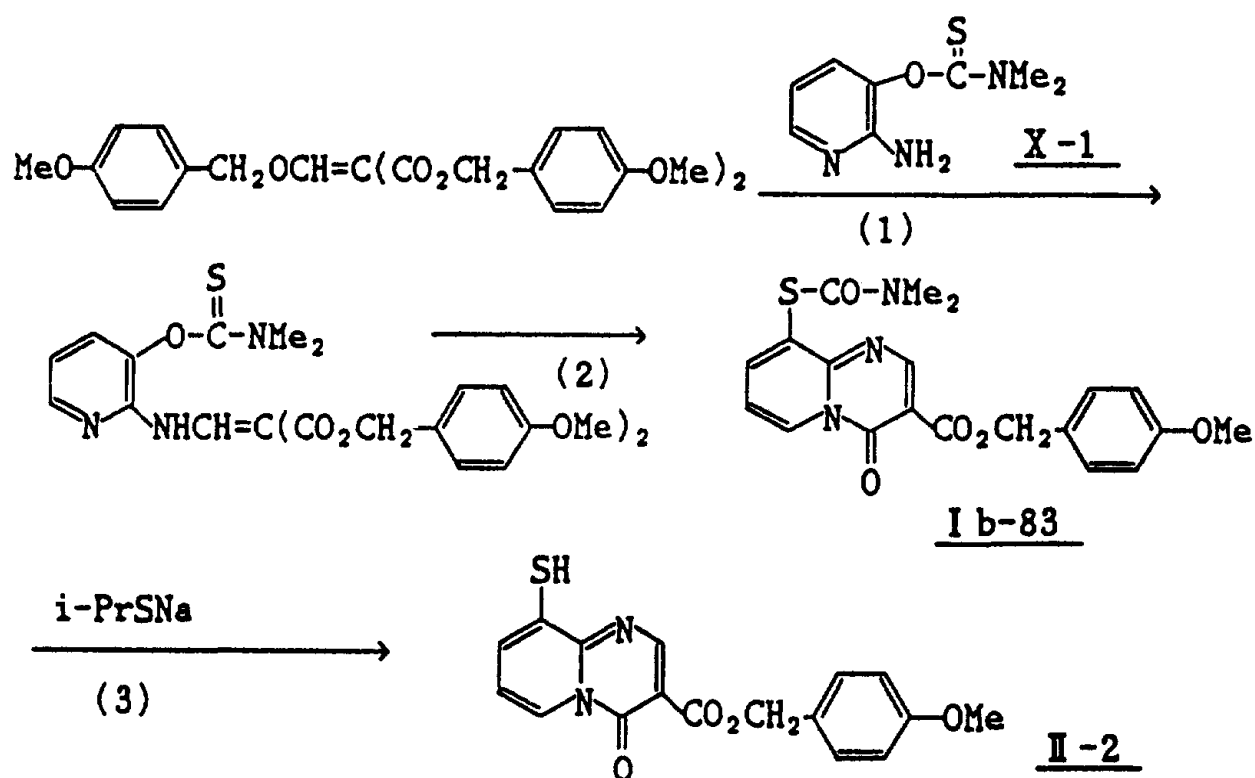
S, 10.93 (%)

实值：C, 49.08; H, 3.80; N, 14.24

S, 10.98 (%)

实施例78

9-巯基-3-(4-甲氧基苄氧羰基)-4H-吡啶并-[1,2-a]嘧啶-4-酮 II-2 的制备



1) 14.4 克二(4-甲氧基苄基)-4-甲氧基-苄氧亚甲基丙二酸酯和5.9 克2-氨基-3-(二甲基硫代氨基甲酰基氧)吡啶 X-1 在搅拌下、于油浴上、在120℃加热1 小时, 反应混合物在硅胶柱上用色谱法纯化, 用正己烷-醋酸乙酯(1:1 容积/容积)洗脱, 得13.3 克3-二甲基硫代-氨基甲酰基氧-2-[2,2-双(4-甲氧基苄氧基)乙烯氨基]吡啶。

熔点: 117-118℃(醋酸乙酯-乙醚)

分析计算值: $C_{28}H_{29}O_7N_3S$

C, 60.97; H, 5.30; N, 7.55

S, 5.81(%)

实验值: C, 60.91; H, 5.31; N, 7.55;

S, 5.80(%)。

2) 上述产物11 克在100 毫升二苯醚中的溶液回流加热半小时, 冷却后, 溶解该反应混合物, 并在硅胶柱上用色谱法纯化, 先用正己烷洗脱除去二苯醚, 然后用醋酸乙酯洗脱, 得4.3 克9-二甲基氨基甲酰基硫-3-(4-甲氧基苄氧羰基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 Ib-83。

熔点: 153-154℃(醋酸乙酯)

分析计算值: $C_{20}H_{19}O_5N_3S$

C, 58.10; H, 4.63; N, 10.16

S, 7.75(%)

实验值: C, 57.98; H, 4.75; N, 10.07

S, 7.64(%)

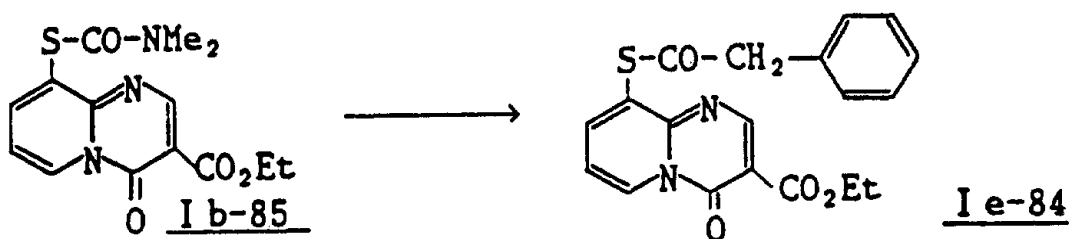
3) 在室温氮气流下, 将1.13 毫升正丙基硫醇滴加到0.5

克氢化钠在50毫升四氢呋喃中的悬浮液中，得到的混合物搅拌1小时。然后，将4.3克由(2)得到的产物在300毫升合适溶剂中的溶液一次加入到上面的混合物中，该反应混合物在室温搅拌24小时，再与0.9克醋酸混合，真空浓缩至干，残留物分散到氯仿-水中，收集有机层，用水洗，干燥，真空浓缩，残留物用乙醚-醋酸乙酯洗涤，得1.8克标题化合物 II-2，为红棕色结晶。

熔点：230℃以上

实施例79

9-(苄基羰基)硫-3-乙氧基羰基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 Ie-84 的制备



将65微升苯乙酰氯和0.13克碘化锌加到0.129克9-(二甲基氨基甲酰基)硫-3-乙氧基羰基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 Ib-85 在5毫升1,2-二氯乙烷的溶液，使得到的混合物在氮气流下回流加热45分钟，冷却后，反应混合物用N-盐酸振摇，有机层用饱和盐水适当洗涤，干燥，真空浓缩，残留物在硅胶柱上用色谱法纯化，用醋酸乙酯洗脱，从而得到0.118克标题化合物 Ie-84。

收率：58%

熔点: 126 - 128 °C

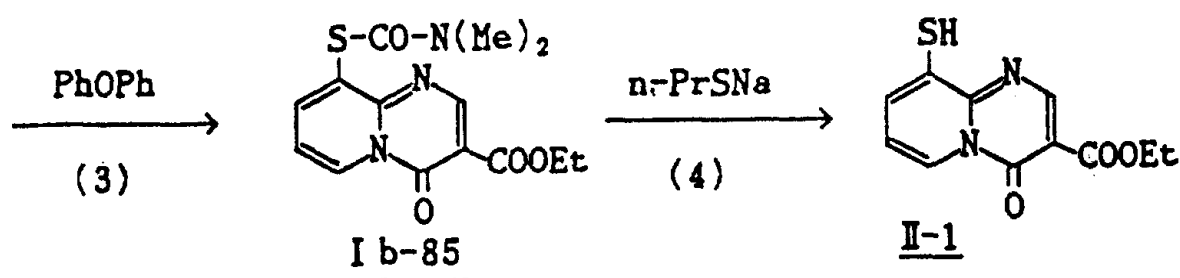
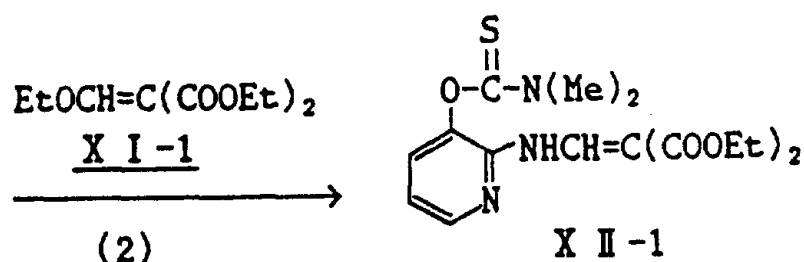
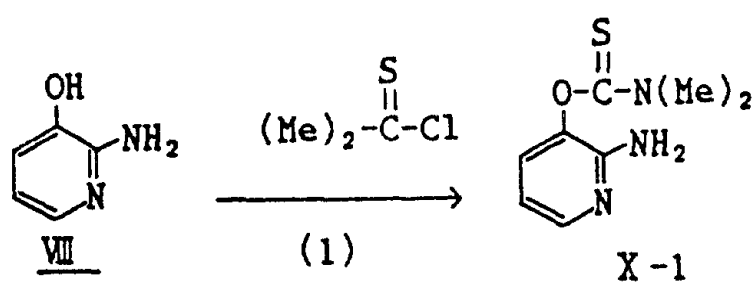
分析计算值: C₉ H₁₆ N₂ O₄ S

C, 61.94; H, 4.38; N, 7.60

实验值: C, 62.09; H, 4.29; N, 7.48;

S, 8.64 (%) 。

参考实例1



1) 2-氨基-3-二甲基硫代氨基甲酰基吡啶 X-1 的制备

将58克粉状的碳酸钾加到45克2-氨基-3-羟基吡啶V III在700毫升丙酮的溶液中, 搅拌该混合物, 在其中再加入49克二

甲基硫代氨甲酰氯，该混合物在室温搅拌48小时，过滤除去不溶物，并用丙酮洗涤，将得到的溶剂和滤液合并，蒸发，残留物用硅胶柱色谱法纯化，从被醋酸乙酯洗脱的部分中得到44.2克标题化合物X-1。

收率：54.8%

熔点：134 - 136 °C (从醋酸乙酯中重结晶)

分析计算值：C₈ H₁₁ O N₃ S

C, 48.71; H, 5.62; N, 21.30;
S, 16.25 (%)

实验值：C, 48.43; H, 5.59; N, 20.77;
S, 16.29 (%)

2) 2 - [2', 2' - 双(乙氧羰基)乙烯氨基] - 3 - (N', N' - 二甲基硫代氨甲酰基氧)吡啶X II - 1的制备

13.7克上述(I)项提供的化合物X-1和14克乙氧基亚甲基丙二酸二乙酯X I - 1在100 °C加热1小时，该反应混合物通过硅胶色谱法纯化，从被苯和醋酸乙酯混合物(4:1 容积/容积%)洗脱部分中得到19.3克标题化合物X II - 1。

熔点：91 - 92.5 °C (从乙醚中重结晶)

分析计算值：C₁₆ H₂₁ O₆ N₃ S

C, 52.30; H, 5.76; N, 11.44;
S, 8.73 (%)

实验值：C, 52.37; H, 5.82; N, 11.48;
S, 8.50 (%)

3) 3 - 乙氧羰基 - 9 - 二甲基氨甲酰基硫 - 4 H - 吡啶并[1,

2 - a) 噻啉-4-酮 Ib - 85 的制备

8 克上述(2)项中提供的化合物 X II - 1 在20 毫升乙醚中的溶液, 在油浴上加热回流30 分钟, 将该反应混合物倾入1 升正乙烷中, 过滤沉淀的结晶, 用硅胶色谱法纯化, 从被醋酸乙酯洗脱部分中得到4.0 克标题化合物 Ib - 85。

收率: 53 %

熔点: 133 - 134 °C (从醋酸乙酯中重结晶)

分析计算值: C₁₄ H₁₆ O₄ N₃ S

C, 52.33; H, 4.71; N, 13.08;
S, 9.98 (%)

实验值: C, 52.13; H, 4.66; N, 12.99;
S, 9.75 (%)

4) 3-乙氧羰基-9-巯基-4 H-吡啉并-〔1, 2-a〕噻啉-4-酮 II - 1 的制备

在0°C和氮气流下, 将0.6 克正丙基硫醇滴加到0.3 克氢化钠在30 毫升无水四氢呋喃的悬浮液中, 该混合物搅拌15 分钟, 将在上述(3)项中提供的 Ib - 85 化合物2.0 克在100 毫升无水四氢呋喃中的溶液加到上述混合物中, 室温将被8 小时, 得到的混合物放置过夜, 该反应混合物再与0.5 克醋酸混合, 并真空浓缩至干, 残留物与大约150 毫升水混合并搅拌, 得到1.3 克标题化合物 II - 1。

收率: 81 %

熔点: 151 - 152 °C (从醋酸乙酯中重结晶)

分析计算值: $C_{11}H_{10}O_3N_2S$

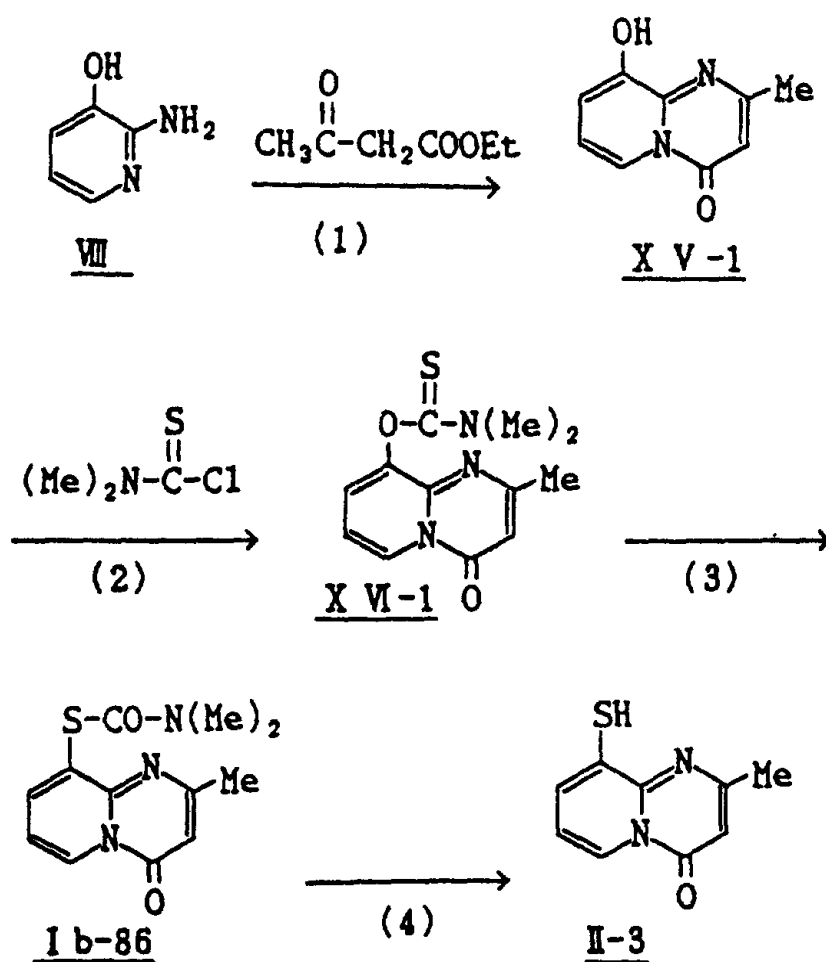
C, 52.79; H, 4.03; N, 11.19;

S, 12.81 (%)

实验值: C, 52.88; H, 3.97; N, 11.24;

S, 12.66 (%)

参考实例2



1) 9-羟基-2-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]-嘧啶-4-酮XI-1的制备

将4 毫升多磷酸加到1 . 1 克2 - 氨基- 3 - 羟基吡啶 V III 和1 . 1 克乙酰乙酸乙酯的混合物中，该混合物在1 0 0 °C 加热下，搅拌4 小时，将反应混合物倾入冰水中，得到的溶液用2 N 氢氧化钠水溶液调到 P H 4 ，然后，再用碳酸钠水溶液调节到 P H = 7 ，用氯仿振摇，将有机层用水洗，在无水硫酸钠上干燥，蒸去溶剂，得到0 . 9 克标题化合物 X V - 1 。

收率：5 5 . 5 %

2) 2 - 甲基- 9 - 二甲基硫代氨甲酰基氧- 4 H- 吡啶并〔1 , 2 - a 〕嘧啶- 4 - 酮 X V I - 1 的制备

将0 . 3 克碳酸钾和0 . 3 克二甲基硫代氨甲酰氯加入到0 . 3 克上述(I)项中提供的混合物 X V - 1 和1 5 毫升丙酮的混合物中，得到的混合物在室温搅拌8 小时，过滤固体，并用丙酮洗涤，将洗液和滤液合并，浓缩，残留物用水洗，在五氧化二磷上干燥，得到0 . 3 克标题化合物 X V - 1 。

收率：6 6 . 9 %

熔点：1 6 5 - 1 6 7 °C (从醋酸乙酯中重结晶)

分析计算值：C₁₂ H₁₃ O₂ N₃ S

C, 5 4 . 7 9 ; H, 4 . 8 8 ; N, 1 5 . 9 4 ;

S, 1 2 . 0 7 (%)

实验值：C, 5 4 . 7 4 ; H, 4 . 9 8 N, 1 5 . 9 6 ;

S, 1 2 . 1 8 (%)

核磁共振(C D C l₃) δ: 2 . 3 7 (3 H, S) , 3 . 4 6
(6 H, S)

3) 2 - 甲基- 9 - 二甲基氨甲酰基硫- 4 H- 吡啶并- 〔1 ,

2 - a) 噻啉-4-酮 Ib - 86 的制备

将5.2克在上述(2)项中提供的化合物XV-1在40毫升道氏热载体A(道氏化学公司)中的悬浮液加热回流20分钟,将该反应混合物冷却,并倾入800毫升正己烷中,得到5.0克标题化合物 Ib - 86

熔点: 165 - 167 °C (从醋酸乙酯中重结晶)

分析计算值: $C_{12}H_{13}O_2N_3S$

C, 54.74; H, 4.98; N, 15.96;
S, 12.18 (%)

实验值: C, 54.78; H, 4.90; N, 15.94;
S, 12.10 (%)

核磁共振($CDCl_3$) δ : 2.43 (3 H, S), 3.10
(6 H, S)

4) 9-巯基-2-甲基-4H-吡啉并-(1,2-a)-噻啉-4-酮 II-3 的制备

使0.4克氢化钠(60%油分散)在20毫升无水四氢呋喃中的悬浮液在0°C冷却,将1.4毫升正丙基硫醇滴加入内,混合物搅拌20分钟,再将4.1克在上述(3)项中提供的化合物 Ib - 86 在130毫升无水四氢呋喃中的溶液加入到该混合物中,俟反应混合物冷却至室温,搅拌24小时,得到的混合物真空浓缩至干,残留物溶解在100毫升水中,与2克醋酸混合,过滤沉淀的结晶,干燥,得到3.0克标题化合物 II-3。

熔点: 240 - 241 °C (从氯仿中重晶)

分析计算值: $C_9 H_8 O N_2 S$

C, 56.23; H, 4.19; N, 14.57;
S, 16.59 (%)

实验值: C, 56.11; H, 4.11; N, 14.52;
S, 16.59 (%)

配方

3 - 乙氧羰基 - 9 - (4 - 甲基苯基氮甲酰基硫) - 4 H - 吡啶并 [1, 2 - a] 嘧啶 - 4 - 酮 Ia - 1		25 毫克
乳糖		100 毫克
小麦淀粉		15 毫克
明胶		5 毫克
硬脂酸镁		5 毫克
		150 毫克

上面所述的组份可装入胶囊或胶囊剂。

本发明的效果

实验

(对浸水应激反应溃疡的抗溃疡活性)

使标准雄性大鼠(体重: 260 - 290 克)在试验前禁食24小时, 为了使受试大鼠产生抑制应激反应, 把它们关在网状的金属丝笼子中, 并浸入水浴(23 °C)7小时, 然后处死, 取出每个大鼠的胃, 沿胃大弯切开, 测定在腺体部位上每一受损部分的长度, 并将它们加合起来, 与对照组的结果比较, 计算对急性溃疡的抑制率。试验的化合物悬浮于5%阿拉伯胶的溶液中, 在产生应激反应

前30分钟口服给药。

试验用化合物

西咪替丁用作对照药物。

表示的方法

溃疡形成的抑制作用在71%以上者，用++表示

溃疡形成的抑制作用在51% - 70%者，用+表示结果

表8 表示实验的结果

表 8

试 验 化 合 物	剂 量 (毫克/公斤)	溃 瘍 的 抑 制 作 用
I a-1	10 3	+ + + +
I a-3	10	+ +
I a-4	10	+ +
I a-5	10	+
I a-7	10	+ +
I a-8	10	+ +
I c-22	10	+ +
I e-28	10	+ +
I e-29	10	+
I e-33	10	+ +
I e-34	10	+
I e-37	10	+ +
I e-42	10	+ +

(续)表 8

试 验 化 合 物	剂 量 (毫克/公斤)	溃 疡 的 抑 制 作 用
I e-46	10	+ +
I e-56	3	+
I e-57	10	+ +
I e-63	10	+ +
I e-66	3	+ +
I e-67	10	+ +
I e-71	10	+
I e-74	10	+ +
I e-77	10	+ +
cimetidine	100	+ +

上面实验结果表明,本发明的化合物(I)具有强的抗溃疡活性。所以,化合物(I)对预防和治疗溃疡或抑制停药后溃疡复发是有效的。

文件名称	页	行	补 正 前	补 正 后
说明书	2	3	R' 为 C, -C,	R' 为 C, -C,
		倒 8	氧	氢
	5	9	环乙	环己
	6	10	环乙烷	环己烷
		倒 2	恒温	室温
	7	6	(I)	(II)
		12	丙醇	丙酮
		倒 7	四氧化碳	四氯化碳
	8	5	环乙烷	环己烷
		8	D c c	D C C
	21	5	同一氯过苯甲酸	间一氯过苯甲酸
		倒 6	C ₁₈ H ₁₆ O ₄ N ₂ S	C ₁₈ H ₁₆ O ₄ N ₂ S
	24	倒 12	I e - 2)	I e - 2 7
	42	6	8 · 9 9	9 · 1 2
	45	6	苄氧基	苄氧基羰基
		9	N, 7 · 5 5	N, 7 · 6 2
	47	3	N, 7 6 0	N, 7 · 6 0; S, 8 · 7 0 (%)
		倒 3	吡啶	嘧啶
		倒 2	吡啶	嘧啶
	48	倒 1	亚甲	亚
	49	3	正乙烷	正己烷
	50	倒 1	X I - I	X V - 1
权利要求书	1	7	烷氧基苯基	烷氧基、苯基
		10	C ₆ -C ₁₀ 、	C ₆ -C ₁₀ 芳基、