



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104650093 A

(43) 申请公布日 2015. 05. 27

(21) 申请号 201510053662. X

(22) 申请日 2015. 02. 02

(71) 申请人 王靖林

地址 250199 山东省济南市华能路 19 号济南
留学人员创业园 C630

(72) 发明人 王靖林 刘桂贞 于瑞梅 曾庆梅
李洋 王松

(74) 专利代理机构 北京联瑞联丰知识产权代理
事务所(普通合伙) 11411

代理人 郑自群

(51) Int. Cl.

C07D 487/04(2006. 01)

权利要求书2页 说明书9页

(54) 发明名称

一种西地那非类似物的合成方法

(57) 摘要

本发明提供一种西地那非类似物的合成方法,该西地那非类似物的化学名称为 5-【2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基硫羰基)】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并【4,3d】嘧啶-7-硫酮,以 5-(2-乙氧基)苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并【4,3-d】嘧啶-7-酮为原料,进行四步化学反应制得。本发明合成步骤操作简单、经济环保、每步收率在 75% 以上,总收率较高,适合工业化生产。

1. 一种西地那非类似物的合成方法,其特征在于包括以下步骤:

(1) 化合物 B 的制备:于反应瓶中投入氯乙酰氯,冷却至 20℃ 以下,于 20℃ 以下分批投入无水三氯化铝,投毕,搅拌反应;反应完毕,冰水冷却反应液至 20℃ 以下,分批将化合物 A 投入反应瓶,投毕,升温进行搅拌反应 2 ~ 4h,反应完毕,将反应液加至冰水混合液中,待固体料完全析出后,过滤,收集固体料并水洗,过滤,干燥,即得;

(2) 化合物 C 的制备:于反应瓶中投入 N, N- 二甲基甲酰胺、吡啶以及化合物 B,投毕,升温进行保温反应 0.5 ~ 1h,反应完毕,冷却反应液至 20℃ 以下,析出结晶,过滤,收集得固体料 (I);将氢氧化钾投入到无水乙醇中,然后将上述反应所得固体料 (I) 投入反应瓶中,升温回流反应 3 ~ 5h;反应完毕,冷却反应液至室温,用盐酸调 pH 值,析出大量结晶,过滤,固体料水洗,过滤,干燥得化合物 C;

(3) 化合物 D 的制备:于装有回流冷凝器的反应瓶中投入氯化亚砷,投毕,冰水冷却至 20℃ 以下,分批将化合物 C 投入反应瓶,投毕,升温进行保温反应 1 ~ 3h;反应完毕,减压回收氯化亚砷至干,回收完毕,向反应瓶中加入四氢呋喃,冷却反应液至 20℃ 以下,分批投入 N- 甲基哌嗪,投毕,升温回流反应 2 ~ 4h,反应完毕,冷却反应液至室温,过滤,干燥得化合物 D;

(4) 化合物 E 的制备:于装有冷凝器反应瓶中投入吡啶、五硫化二磷以及化合物 D,投毕,升温进行保温反应 1 ~ 3h,反应完毕,减压回收吡啶至最高内温 70℃;蒸毕,缓慢的向反应瓶中加入蒸馏水浸泡,析出结晶,过滤,干燥得黄色固体料,即为西地那非类似物;

所述化合物 A 为 5-(2- 乙氧基) 苯基 -1- 甲基 -3- 正丙基 -1,6- 二氢 -7H- 吡唑并【4, 3-d】嘧啶 -7- 酮;

所述化合物 B 为 5-【2- 乙氧基 -5-(氯甲基 -1- 基羰基)】苯基 -1- 甲基 -3- 正丙基 -1,6- 二氢 -7H- 吡唑并【4, 3-d】嘧啶 -7- 酮;

所述化合物 C 为 5-【2- 乙氧基 -5- 羧基】苯基 -1- 甲基 -3- 正丙基 -1,6- 二氢 -7H 吡唑并【4, 3-d】嘧啶 -7- 酮;

所述化合物 D 为 5-【2- 乙氧基 -5-(4- 甲基哌嗪 -1- 基羰基)】苯基 -1- 甲基 -3- 正丙基 -1,6- 二氢 -7H- 吡唑并【4, 3-d】嘧啶 -7- 酮;

所述西地那非类似物为 5-【2- 乙氧基 -5-(4- 甲基哌嗪 -1- 基硫羰基)】苯基 -1- 甲基 -3- 正丙基 -1,6- 二氢 -7H- 吡唑并【4, 3d】嘧啶 -7- 硫酮。

2. 根据权利要求 1 所述的一种西地那非类似物的合成方法,其特征在于:所述步骤 (1) 中控制化合物 A 的投料速度,使反应瓶内温度不超过 20℃;将化合物 A 投入反应瓶后的反应温度为 40 ~ 50℃。

3. 根据权利要求 1 所述的一种西地那非类似物的合成方法,其特征在于:所述步骤 (1) 中收集固体料后水洗至 pH 值 4-5。

4. 根据权利要求 1 所述的一种西地那非类似物的合成方法,其特征在于:所述步骤 (2) 中制备固体料 (I) 进行保温反应的温度为 100-130℃。

5. 根据权利要求 1 所述的一种西地那非类似物的合成方法,其特征在于:所述步骤 (2) 中用盐酸调至 pH 值 2-3,水洗至 pH 值 6-7。

6. 根据权利要求 1 所述的一种西地那非类似物的合成方法,其特征在于:所述步骤 (3) 中控制化合物 C 的投料速度,使反应瓶内温保持在 20℃ 以下;进行保温反应的温度为

70-75℃。

7. 根据权利要求1所述的一种西地那非类似物的合成方法,其特征在于:所述步骤(4)中进行保温反应的温度为80-85℃,析出结晶后,还包括用氢氧化钠溶液调至pH值7-8的步骤。

一种西地那非类似物的合成方法

技术领域

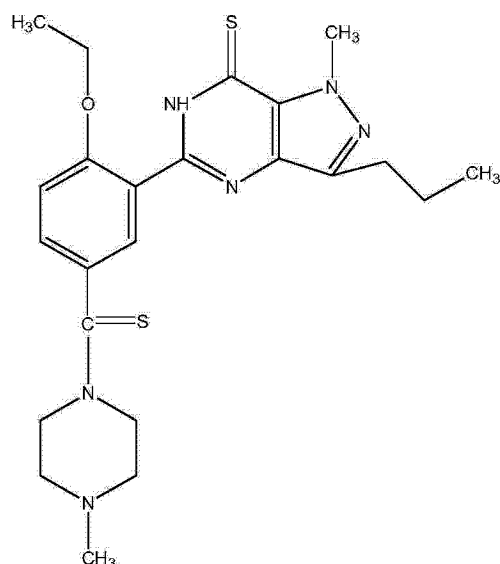
[0001] 本发明涉及有机化合物制备工艺改进,特别涉及一种西地那非类似物的合成方法。

背景技术

[0002] 西地那非(sildenafil,商品名 viagra,中文名:伟哥、万艾可)化学名为 5-【2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-吡唑并【4,3-d】嘧啶-7-酮,为一磷酸二酯酶抑制剂,是由美国 Pfizer(辉瑞)公司研制生产的,临床上第一个专门用于治疗男性勃起功能障碍(ED)的口服药,对于勃起功能减退与早泄有非常显著的改善,2000 年 7 月在中国上市。西地那非的上市,开创了对男性阳痿治疗的一个全新领域。目前上市的治疗男性勃起功能障碍药物还有德国 Bayer 和 Glaxo smithkline 公司共同开的伐地那非(vardenafil)以及美国 lily 公司和 Lcosilis 公司合作开的他达拉非。据文献报道,此类化合物具有较强的选择性抑制磷酸二酯酶的作用,其研究已经引起广泛关注,成为新的研究热点。化学家们对这类化合物进行大量的结构修饰,以期能提高其活性和对磷酸二酯酶 5 的选择性,特别是减少对磷酸二酯酶 1、磷酸二酯酶 6 的活性,以减少视力障碍、潮红及发热的发病率,并减少体内与含硝基、亚硝基化合物之间的反应。

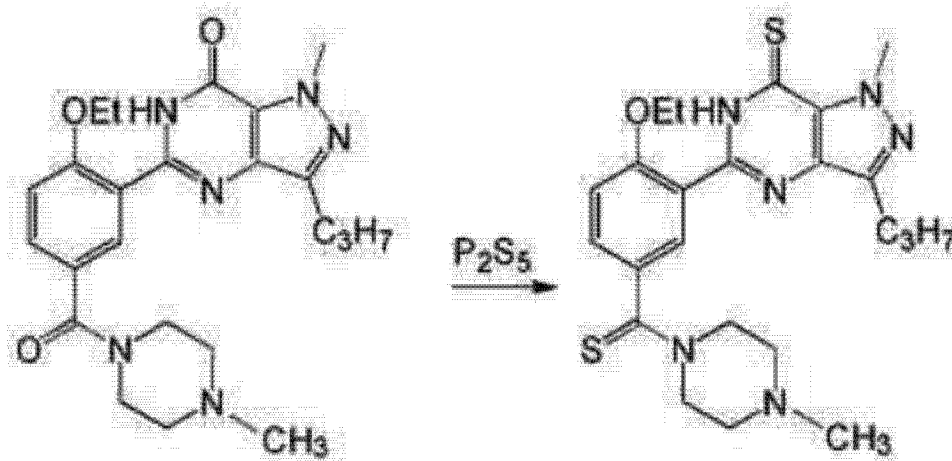
[0003] 西地那非类似物成为目前研究的热点,以期找到活性更高、选择性更强、耐受性更好、效果更佳、副作用更小的用于治疗男性勃起功能障碍的最佳药物。本发明提供一种西地那非类似物,其化学名称为:5-【2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基硫羰基)】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并【4,3d】嘧啶-7-硫酮,结构式如下:

[0004]



[0005] 文献(笪远锋,黄绎纶,莫文娟.一种西地那非类似物合成工艺的研究)报道了该化合物合成工艺的研究,化学反应方式如下:

[0006]



[0007] 该合成工艺以 5-【2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并【4,3-d】嘧啶-7-酮为原料,与 P_2S_5 经过一步硫化反应制得,生产成本较高,而且操作复杂,不适合工业放大生产。

发明内容

[0008] 针对上述现有技术的不足,本发明提供一种西地那非类似物的合成方法,该方法生产成本低,处理方便,最终产品杂质少,适合工业化生产。

[0009] 本发明的技术方案是这样实现的:

[0010] 一种西地那非类似物的合成方法,包括以下步骤:

[0011] (1) 化合物 B 的制备:于反应瓶中投入氯乙酰氯,冷却至 20°C 以下,于 20°C 以下分批投入无水三氯化铝,投毕,搅拌反应;反应完毕,冰水冷却反应液至 20°C 以下,分批将化合物 A 投入反应瓶,投毕,升温进行搅拌反应 2~4h,反应完毕,将反应液加至冰水混合液中,待固体料完全析出后,过滤,收集固体料并水洗,过滤,干燥,即得;

[0012] (2) 化合物 C 的制备:于反应瓶中投入 N,N-二甲基甲酰胺、吡啶以及化合物 B,投毕,升温进行保温反应 0.5~1h,反应完毕,冷却反应液至 20°C 以下,析出结晶,过滤,收集得固体料(I);将氢氧化钾投入到无水乙醇中,然后将上述反应所得固体料(I)投入反应瓶中,升温回流反应 3~5h;反应完毕,冷却反应液至室温,用盐酸调 pH 值,析出大量结晶,过滤,固体料水洗,过滤,干燥得化合物 C;

[0013] (3) 化合物 D 的制备:于装有回流冷凝器的反应瓶中投入氯化亚砷,投毕,冰水冷却至 20°C 以下,分批将化合物 C 投入反应瓶,投毕,升温进行保温反应 1~3h;反应完毕,减压回收氯化亚砷至干,回收完毕,向反应瓶中加入四氢呋喃,冷却反应液至 20°C 以下,分批投入 N-甲基哌嗪,投毕,升温回流反应 2~4h,反应完毕,冷却反应液至室温,过滤,干燥得化合物 D;

[0014] (4) 化合物 E 的制备:于装有冷凝器反应瓶中投入吡啶、五硫化二磷以及化合物 D,投毕,升温进行保温反应 1~3h,反应完毕,减压回收吡啶至最高内温 70°C ;蒸毕,缓慢的向反应瓶中加入蒸馏水浸泡,析出结晶,过滤,干燥得黄色固体料,即为西地那非类似物;

[0015] 所述化合物 A 为 5-(2-乙氧基)苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并【4,3-d】嘧啶-7-酮;

[0016] 所述化合物 B 为 5-【2-乙氧基-5-(氯甲基-1-基羰基)】苯基-1-甲基-3-正

丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并【4,3-d】嘧啶-7-酮；

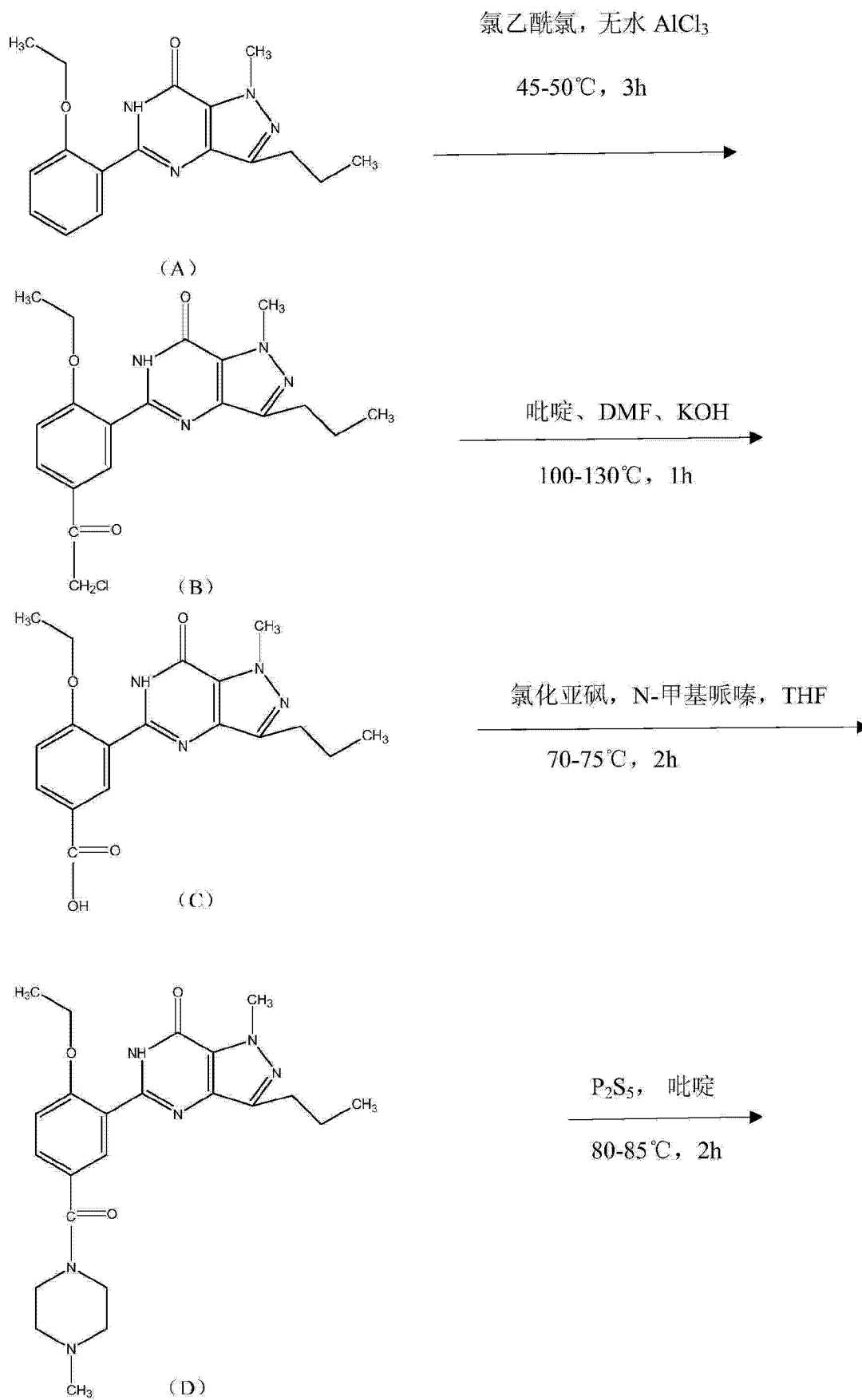
[0017] 所述化合物C为5-【2-乙氧基-5-羧基】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并【4,3-d】嘧啶-7-酮；

[0018] 所述化合物D为5-【2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并【4,3-d】嘧啶-7-酮；

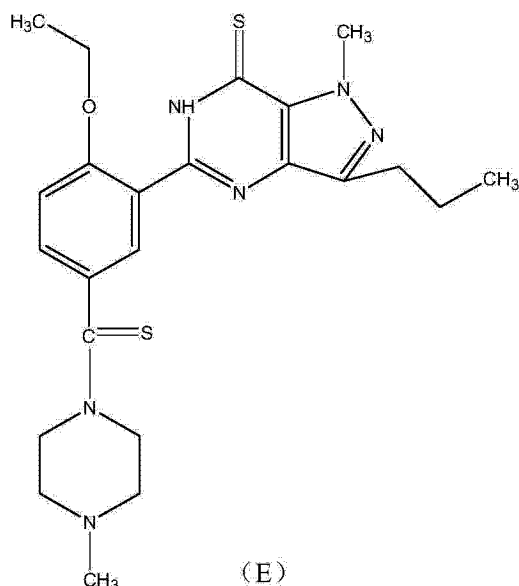
[0019] 所述西地那非类似物为5-【2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基硫羰基)】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并【4,3d】嘧啶-7-硫酮。

[0020] 其化学反应式如下：

[0021]



[0022]



[0023] 其中,优选地,所述步骤(1)中控制化合物A的投料速度,使反应瓶内温度不超过20℃;将化合物A投入反应瓶后的反应温度为40~50℃。

[0024] 其中,优选地,所述步骤(1)中收集固体料后水洗至pH值4-5。

[0025] 其中,优选地,所述步骤(2)中制备固体料(I)进行保温反应的温度为100-130℃;

[0026] 其中,优选地,所述步骤(2)中用盐酸调至pH值2-3,水洗至pH值6-7。

[0027] 其中,优选地,所述步骤(3)中控制化合物C的投料速度,使反应瓶内温保持在20℃以下;进行保温反应的温度为70-75℃。

[0028] 其中,优选地,所述步骤(4)中进行保温反应的温度为80-85℃,析出结晶后,还包括用氢氧化钠溶液调至pH值7-8的步骤。

[0029] 本发明的有益效果:

[0030] 1. 在发明合成中所涉及到的大部分原料试剂均价格便宜,从而降低了总成本。

[0031] 2. 本发明合成步骤操作简单、经济环保、每步收率在75%以上,总收率较高,适合工业化大生产。

具体实施方式

[0032] 下面对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其它实施例,都属于本发明保护的范围。

[0033] 实施例1

[0034] 一种西地那非类似物的合成方法,包括以下步骤:

[0035] (1) 化合物(B):5-【2-乙氧基-5-(氯甲基-1-基羰基)】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并【4,3-d】嘧啶-7-酮的制备

[0036] 于干燥的500ml反应瓶中投入180g(1.592mol)氯乙酰氯,冷却反应液至20℃以下,于20℃以下分批投入122.4g(0.9175mol)无水三氯化铝,投毕,搅拌10min。反应完毕,冰水冷却反应液至20℃以下,分批将55.68g(0.1784mol)化合物(A)投入反应瓶,控制投料

速度,使内温不超过 20℃。投毕,于 45-50℃搅拌反应 3h。反应完毕,将反应液反加至冰水混合液中,待固体料完全析出后,过滤,收集固体料并水洗至 PH 值 4-5。过滤,干燥,得类白色固体料 62g。即为化合物 (B)。收率:89.3% (以化合物 A 计算)。ESI(m/z):388.5. mp = 177.1-177.4℃

[0037] (2) 化合物 (C):5-【2-乙氧基-5-羧基】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H 吡唑并【4,3-d】嘧啶-7-酮的制备

[0038] 于干净的 500ml 反应瓶中投入 250g N,N-二甲基甲酰胺、10g 吡啶以及 62g(0.1595mol) 化合物 (B),投毕,升温至 100-130 摄氏度保温反应 1h。反应完毕,冷却反应液至 20℃以下,析出结晶,过滤,固体料收集得固体料 (I)。将 20g(0.3571mol) 氢氧化钾投入到 200g 无水乙醇中,然后将上述反应所得固体料 (I) 一并投入反应瓶中,升温回流反应 4h。反应完毕,冷却反应液至室温,并于 30℃以下,用 20% 盐酸调 PH 值 2-3,析出大量结晶,过滤,固体料水洗至 PH 至 6-7,过滤,干燥得化合物 (C) 45g。收率:79.3% (以化合物 B 计算),ESI(m/z):356. mp = 290.6-291.3℃

[0039] (3) 化合物 (D):5-【2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并【4,3-d】嘧啶-7-酮的制备

[0040] 于装有回流冷凝器的干燥的 500ml 反应瓶中投入 100g 氯化亚砷,投毕,冰水冷却反应液至 20℃以下,分批将 45g(0.1264mol) 化合物 (C) 投入反应瓶,控制投料速度,使内温保持在 20℃以下,投毕,于 70-75℃保温反应 2h。反应完毕,减压回收氯化亚砷至干。回收完毕,向反应瓶中加入 100g 四氢呋喃,冷却反应液至 20℃以下,分批投入 23g(0.23mol) N-甲基哌嗪,投毕,升温回流反应 3h。反应完毕,冷却反应液至室温,过滤,干燥得类白色固体 41.52g。即为化合物 (D)。收率:75% (以化合物 C 计算)ESI(m/z):438. mp = 195.8-196.4℃

[0041] (4) 化合物 (E):5-【2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基硫羰基)】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并【4,3d】嘧啶-7-硫酮的制备

[0042] 于装有冷凝器的干燥的 250ml 反应瓶中投入 100g 吡啶、16.63g(0.074mol) 五硫化二磷以及 41g(0.0936mol) 化合物 (D),投毕,升温至 80-85℃保温反应 2h。反应完毕,减压回收吡啶至最高内温 70℃,此时已蒸至无馏分蒸出。蒸毕,缓慢的向反应瓶中加入 120g 蒸馏水充分浸泡,析出大量结晶,用 20% 氢氧化钠溶液调 PH 值 7-8,过滤,干燥得黄色固体料 40.998g。即为化合物 (E)。收率:93.2% (以化合物 D 计算)ESI(m/z):470. Mp = 219.3-221.7℃

[0043] 实施例 2

[0044] 一种西地那非类似物的合成方法,包括以下步骤:

[0045] (1) 化合物 (B):5-【2-乙氧基-5-(氯甲基-1-基羰基)】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并【4,3-d】嘧啶-7-酮的制备

[0046] 于干燥的 500ml 反应瓶中投入 180g(1.592mol) 氯乙酰氯,冷却反应液至 20℃以下,于 20℃以下分批投入 125g(0.9370mol) 无水三氯化铝,投毕,搅拌 10min。反应完毕,冰水冷却反应液至 20℃以下,分批将 55.72g(0.1785mol) 化合物 (A) 投入反应瓶,控制投料速度,使内温不超过 20℃。投毕,于 45-50℃搅拌反应 4h。反应完毕,将反应液反加至冰水混合液中,待固体料完全析出后,过滤,收集固体料并水洗至 PH 值 4-5。过滤,干燥,得类白色

固体料 62.2g。即为化合物 (B)。收率 :89.6% (以化合物 A 计算)。ESI (m/z) :388.5. mp = 177.2-177.4℃

[0047] (2) 化合物 (C) :5-【2-乙氧基-5-羧基】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H 吡唑并【4,3-d】嘧啶-7-酮的制备

[0048] 于干净的 500ml 反应瓶中投入 250g N,N-二甲基甲酰胺、10g 吡啶以及 61.8g (0.1590mol) 化合物 (B), 投毕, 升温至 100-130 摄氏度保温反应 0.5h。反应完毕, 冷却反应液至 20℃ 以下, 析出结晶, 过滤, 固体料收集得固体料 (I)。将 20g (0.3571mol) 氢氧化钾投入到 200g 无水乙醇中, 然后将上述反应所得固体料 (I) 一并投入反应瓶中, 升温回流反应 5h。反应完毕, 冷却反应液至室温, 并于 30℃ 以下, 用 20% 盐酸调 PH 值 2-3, 析出大量结晶, 过滤, 固体料水洗至 PH 至 6-7, 过滤, 干燥得化合物 (C) 44.6g。收率 :78.8% (以化合物 B 计算), ESI (m/z) :356. mp = 290.8-291.3℃

[0049] (3) 化合物 (D) :5-【2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并【4,3-d】嘧啶-7-酮的制备

[0050] 于装有回流冷凝器的干燥的 500ml 反应瓶中投入 100g 氯化亚砷, 投毕, 冰水冷却反应液至 20℃ 以下, 分批将 45g (0.1264mol) 化合物 (C) 投入反应瓶, 控制投料速度, 使内温保持在 20℃ 以下, 投毕, 于 70-75℃ 保温反应 1h。反应完毕, 减压回收氯化亚砷至干。回收完毕, 向反应瓶中加入 100g 四氢呋喃, 冷却反应液至 20℃ 以下, 分批投入 23g (0.23mol) N-甲基哌嗪, 投毕, 升温回流反应 2h。反应完毕, 冷却反应液至室温, 过滤, 干燥得类白色固体 42.07g。即为化合物 (D)。收率 :76% (以化合物 C 计算) ESI (m/z) :438. mp = 195.9-196.3℃

[0051] (4) 化合物 (E) :5-【2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基硫羰基)】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并【4,3d】嘧啶-7-硫酮的制备

[0052] 于装有冷凝器的干燥的 250ml 反应瓶中投入 100g 吡啶、16.75g (0.075mol) 五硫化二磷以及 40.8g (0.0931mol) 化合物 (D), 投毕, 升温至 80-85℃ 保温反应 2h。反应完毕, 减压回收吡啶至最高内温 70℃, 此时已蒸至无馏分蒸出。蒸毕, 缓慢的向反应瓶中加入 120g 蒸馏水充分浸泡, 析出大量结晶, 用 20% 氢氧化钠溶液调 PH 值 7-8, 过滤, 干燥得黄色固体料 41.634g。即为化合物 (E)。收率 :93.4% (以化合物 D 计算) ESI (m/z) :470. Mp = 219.4-221.7℃。

[0053] 实施例 3

[0054] 一种西地那非类似物的合成方法, 包括以下步骤 :

[0055] (1) 化合物 (B) :5-【2-乙氧基-5-(氯甲基-1-基羰基)】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并【4,3-d】嘧啶-7-酮的制备

[0056] 于干燥的 500ml 反应瓶中投入 180g (1.592mol) 氯乙酰氯, 冷却反应液至 20℃ 以下, 于 20℃ 以下分批投入 124.3g (0.9317mol) 无水三氯化铝, 投毕, 搅拌 10min。反应完毕, 冰水冷却反应液至 20℃ 以下, 分批将 55.86g (0.1789mol) 化合物 (A) 投入反应瓶, 控制投料速度, 使内温不超过 20℃。投毕, 于 45-50℃ 搅拌反应 2h。反应完毕, 将反应液反加至冰水混合液中, 待固体料完全析出后, 过滤, 收集固体料并水洗至 PH 值 4-5。过滤, 干燥, 得类白色固体料 61.9g。即为化合物 (B)。收率 :88.9% (以化合物 A 计算)。ESI (m/z) :389.1. mp = 177.1-177.3℃

[0057] (2) 化合物 (C) :5-【2-乙氧基-5-羧基】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H 吡唑并【4,3-d】嘧啶-7-酮的制备

[0058] 于干净的 500ml 反应瓶中投入 248g N,N-二甲基甲酰胺、10g 吡啶以及 61.2g (0.1574mol) 化合物 (B), 投毕, 升温至 100-130 摄氏度保温反应 1.5h。反应完毕, 冷却反应液至 20℃ 以下, 析出结晶, 过滤, 固体料收集得固体料 (I)。将 20g (0.3571mol) 氢氧化钾投入到 196g 无水乙醇中, 然后将上述反应所得固体料 (I) 一并投入反应瓶中, 升温回流反应 3h。反应完毕, 冷却反应液至室温, 并于 30℃ 以下, 用 20% 盐酸调 PH 值 2-3, 析出大量结晶, 过滤, 固体料水洗至 PH 至 6-7, 过滤, 干燥得化合物 (C) 44.6g。收率: 79.6% (以化合物 B 计算), ESI (m/z) : 356. mp = 290.7-291.2℃

[0059] (3) 化合物 (D) :5-【2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基羰基)】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并【4,3-d】嘧啶-7-酮的制备

[0060] 于装有回流冷凝器的干燥的 500ml 反应瓶中投入 100g 氯化亚砷, 投毕, 冰水冷却反应液至 20℃ 以下, 分批将 45g (0.1264mol) 化合物 (C) 投入反应瓶, 控制投料速度, 使内温保持在 20℃ 以下, 投毕, 于 70-75℃ 保温反应 3h。反应完毕, 减压回收氯化亚砷至干。回收完毕, 向反应瓶中加入 100g 四氢呋喃, 冷却反应液至 20℃ 以下, 分批投入 23g (0.23mol) N-甲基哌嗪, 投毕, 升温回流反应 4h。反应完毕, 冷却反应液至室温, 过滤, 干燥得类白色固体 41.68g。即为化合物 (D)。收率: 75.3% (以化合物 C 计算) ESI (m/z) : 438. mp = 196.0-196.4℃

[0061] (4) 化合物 (E) :5-【2-乙氧基-5-(4-甲基哌嗪-1-基硫羰基)】苯基-1-甲基-3-正丙基-1,6-二氢-7H-吡唑并【4,3d】嘧啶-7-硫酮的制备

[0062] 于装有冷凝器的干燥的 250ml 反应瓶中投入 100g 吡啶、16.50g (0.073mol) 五硫化二磷以及 40.2g (0.0917mol) 化合物 (D), 投毕, 升温至 80-85℃ 保温反应 2h。反应完毕, 减压回收吡啶至最高内温 70℃, 此时已蒸至无馏分蒸出。蒸毕, 缓慢的向反应瓶中加入 120g 蒸馏水充分浸泡, 析出大量结晶, 用 20% 氢氧化钠溶液调 PH 值 7-8, 过滤, 干燥得黄色固体料 41.118g。即为化合物 (E)。收率: 93.1% (以化合物 D 计算) ESI (m/z) : 471.2 Mp = 219.3-221.6℃。

[0063] 上述实施实施例制得的化合物 (B) 核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、质谱概括如下:

[0064] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 12.212 (brs, 1H), 8.183 (brs, 1H), 8.142 (d, 1H, J = 8.4Hz), 7.296 (d, 1H, J = 8.4Hz), 5.191 (s, 2H), 4.230 (m, 2H), 4.182 (s, 3H), 2.795 (t, 2H, J = 7.2Hz), 1.756 (m, 2H), 1.359 (t, 3H, J = 6.4Hz), 0.971 (t, 3H, J = 6.8Hz).

[0065] ^{13}C NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 190.33, 161.11, 154.25, 149.14, 145.42, 138.33, 133.08, 131.50, 127.16, 124.81, 123.81, 113.08, 65.21, 47.67, 38.31, 27.61, 22.19, 14.74, 14.29

[0066] IR (KBr): 3293, 2972, 2874, 2941, 2841, 3078, 1579, 1492, 782, 1698, 1604 cm^{-1}

[0067] 上述实施实施例制得的化合物 (C) 核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、质谱概括如下:

[0068] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 12.118 (brs, 1H), 12.943 (s, 1H), 8.211 (brs, 1H), 8.080 (d, 1H, J = 8.4Hz), 7.253 (d, 1H, J = 8.4Hz), 4.222 (m, 2H), 4.191 (s, 3H), 2.808 (t, 2H, J = 7.2Hz), 1.767 (m, 2H), 1.376 (t, 3H, J = 6.4Hz), 0.964 (t, 3H, J = 7.2Hz).

[0069] ^{13}C NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 167.06, 160.34, 154.17, 149.29, 145.40, 138.38, 133.61, 132.36, 124.76, 123.26, 123.23, 112.99, 65.02, 38.27, 27.61, 22.19, 14.77, 14.27.

[0070] IR (KBr): 3303, 1704, 3210, 2984, 2934, 2872, 3043, 1563, 1495, 761, 1682, 1610 cm^{-1} .

[0071] 上述实施实施例制得的化合物 (D) 核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、质谱概括如下:

[0072] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 12.034 (brs, 1H), 7.706 (brs, 1H), 7.542 (d, 1H, J = 8.4Hz), 7.204 (d, 1H, J = 8.4Hz), 4.179 (m, 2H), 4.169 (s, 3H), 3.523 (brs, 4H), 2.802 (t, 2H, J = 7.2Hz),

[0073] 2.340 (brs, 4H), 2.204 (s, 3H), 1.754 (m, 2H), 1.358 (t, 3H, J = 6.4Hz), 0.966 (t, 3H, J = 7.2Hz)

[0074] ^{13}C NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 168.66, 157.78, 154.13, 149.30, 145.39, 138.38, 131.40, 130.25, 128.08, 127.74, 122.92, 113.00, 64.87, 54.96, 47.44, 42.43, 46.04, 38.27, 27.61, 22.19, 14.77, 14.27 cm^{-1}

[0075] IR (KBr): 3258, 3018, 1571, 1497, 810, 2976, 2869, 2930, 2840, 1474, 1607 cm^{-1} .

[0076] 上述实施实施例制得的化合物 (E) 核磁共振氢谱、核磁共振碳谱、质谱概括如下:

[0077] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 12.596 (brs, 1H), 8.418 (brs, 1H), 7.563 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.071 (d, 1H, J = 8.4Hz), 4.525 (s, 3H), 4.372, 4.370 (brs, 4H), 4.330 (m, 2H), 2.939 (t, 2H, J = 7.2Hz), 2.667, 2.493 (brs, 4H), 2.378 (s, 3H), 1.854 (m, 2H), 1.696 (t, 3H, J = 6.8Hz), 1.037 (t, 3H, J = 7.2Hz)

[0078] ^{13}C NMR (400MHz, CDCl_3): δ = 199.24, 171.79, 156.91, 147.05, 146.24, 136.38, 134.14, 132.31, 131.73, 128.13, 118.51, 113.08, 66.01, 55.27, 54.41, 52.20, 49.67, 45.65, 39.35, 27.62, 22.29, 14.80, 14.08.

[0079] IR (KBr): 3257, 3018, , 1571, 1497, 810, 2976, 2870, 2930, 2840, 1474, 1607, 1207, 1193

[0080] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。