



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 88106327.4

[51] Int.Cl⁴
C07D487/14

[43] 公开日 1989年3月22日

[22] 申请日 88.8.31

[30] 优先权

[32]87.8.31 [33]JP [31]218964/1987

[32]88.5.27 [33]JP [31]130969/1988

[71] 申请人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪市

[72] 发明人 仲建彦 西条武俊 佐藤宏

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
代理部
代理人 唐跃

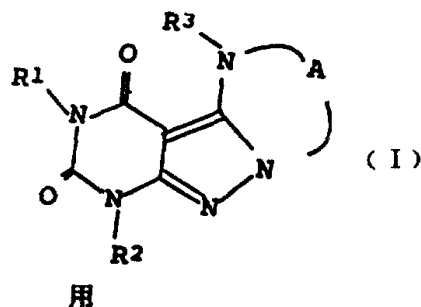
A61K 31/505
// (C07D 487/14, 239:00, 231:00,
247:00)

说明书页数: 65 附图页数:

[54] 发明名称 三环稠合的嘧啶类衍生物的制备与应用

[57] 摘要

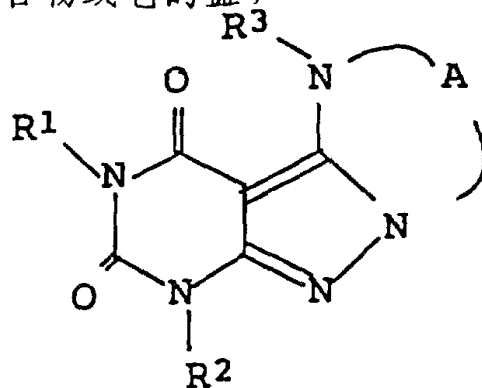
由式(I)表示的新的三环稠合的嘧啶类衍生物其盐可以作抗炎剂、止痛剂、解热剂、抗过敏剂、抗牛皮癣剂和保肝剂等, 式中 R¹ 和 R² 独立地代表脂肪族烃基; R³ 是氢、脂肪族烃基或酰基; A 是可被取代的 C₂₋₄ 二价烃链。



20

权 利 要 求 书

1. 具有下式的化合物或它的盐，



(I)

其中， R^1 、 R^2 各自独立地代表脂肪族烃基； R^3 为氢、脂肪族烃基或酰基；A 是可以被取代的 C_{2-4} 二价烃链。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中 R^1 和 R^2 独立地代表 C_{1-8} 烷基或 C_{2-8} 链烯基； R^3 是氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、 C_{1-6} 烷酰基、被取代或未被取代的苯甲酰基 C_{1-4} 烷氧基羰基、氨基甲酰基或甲酰基；A 是 C_{2-4} 亚烷基或 C_{2-4} 亚链烯基，两者均可被 C_{1-3} 烷基、卤素、硝基、氧或苯基取代，而其中的苯基本身又可被氨基、硝基、羟基、甲氧基和甲基中的1至2个取代。

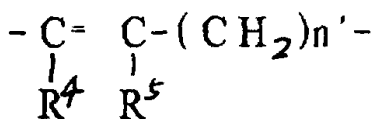
3. 根据权利要求1所述的化合物，其中 R^1 和 R^2 独立地代表 C_{2-5} 烷基或 C_{2-5} 链烯基。

4. 根据权利要求1所述的化合物，其中 R^1 和 R^2 独立地代表 C_{2-5} 烷基。

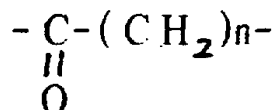
5. 根据权利要求1所述的化合物，其中 R^3 是氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷酰基或 C_{1-4} 烷氧基羰基。

6. 根据权利要求1所述的化合物，其中 R^3 是氢。

7. 根据权利要求1所述的化合物，其中 A 是由下式表示的烃链，



式中 R^4 和 R^5 独立地代表氢、脂肪族烃基、被取代或未被取代的芳香烃基或卤素； n' 是整数 0 ~ 2, 或者是由下式表示的烃链，式中 n 为整数 1 ~ 3。



8. 根据权利要求 7 所述的化合物，其中 R^4 和 R^5 独立地代表 C_{1-3} 烷基、卤素或者被氨基、硝基、羟基、甲氧基和甲基中的 1 至 2 个取代的苯基。

9. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 A 是在 α - 位氧代的 C_{2-4} 亚烷基或 C_{2-4} 亚链烯基。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 A 是由 C_{1-3} 烷基、卤素或苯基取代的 C_{2-4} 亚烷基或 C_{2-4} 亚链烯基，其中的苯基未被取代或被氨基、硝基、羟基、甲氧基和甲基中的 1 至 2 个所取代。

11. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 A 是二亚甲基或乙烯撑。

12. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 A 是乙烯撑， R^3 是氢。

13. 根据权利要求 1 所述的化合物或它的可药用盐，其中 R^1 和 R^2 独立地代表 C_{3-5} 烷基； R^3 是氢、乙酰基、丙酰基或甲氧基羰基；A 是二亚甲基或乙烯撑。

14. 根据权利要求 13 所述的可药用盐，该盐是与可药用的酸形成的盐。

15. 根据权利要求 1 所述的化合物，该化合物是 6-丁基-8-丙基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮。

16. 根据权利要求 1 所述的化合物，该化合物是 6-戊基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]吡啶-7,9(6H,8H)-二酮。

17. 根据权利要求 1 所述的化合物，该化合物是 6,8-二异丁基-1-甲

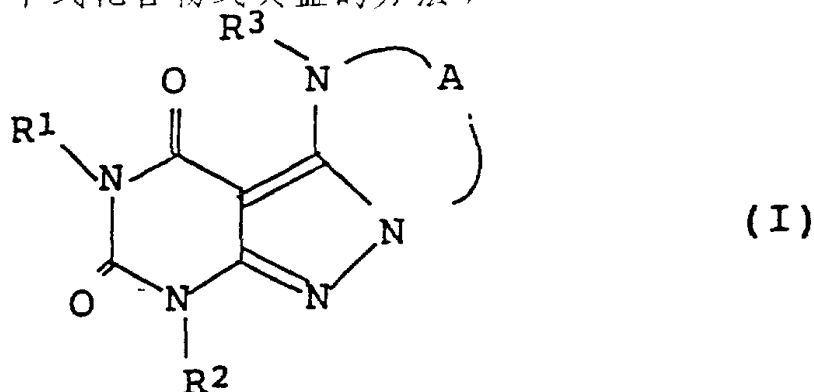
基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

18. 根据权利要求1所述的化合物, 该化合物是6,8-烯丙基-1-丙酰-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9-(6H,8H)-二酮。

19. 根据权利要求1所述的化合物, 该化合物是6,8-二丙基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮。

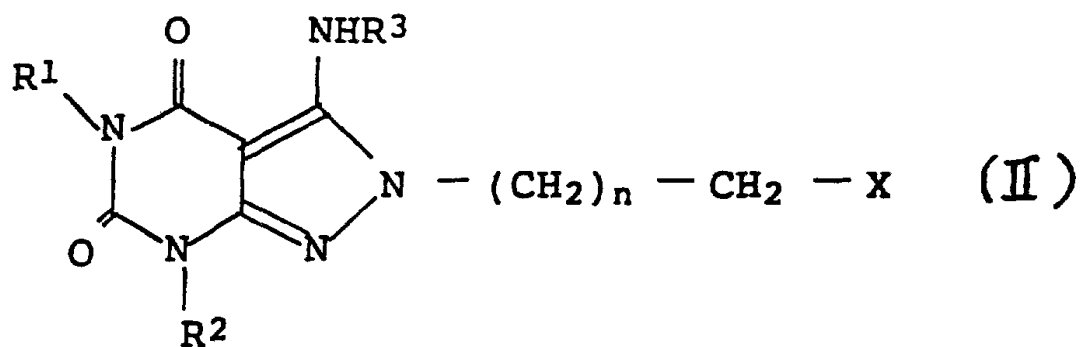
20. 根据权利要求1所述的化合物, 该化合物是6,8-二丁基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮。

21. 制备下式化合物或其盐的方法,

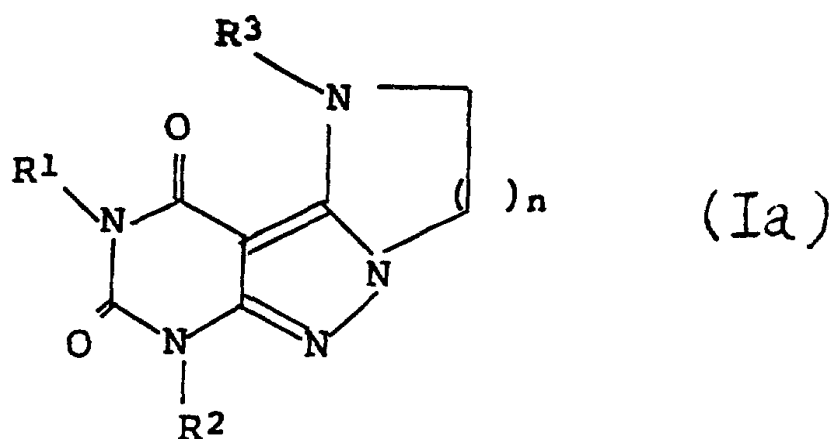


式中 R^1 和 R^2 独立地代表脂肪族烷基; R^3 是氢、脂肪族烷基或酰基; A是可以被取代的 C_{2-4} 二价烃链。该方法包括

(a) 在碱存在下, 使具有如下式 (II) 的化合物发生闭环反应, 得到式 (Ia) 化合物,

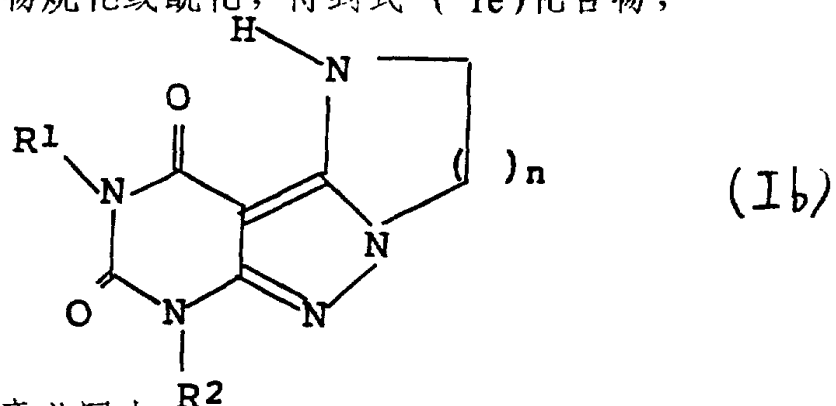


式 II 中 R^1 、 R^2 和 R^3 意义同上, X 是卤素, n 是整数 1 ~ 3。

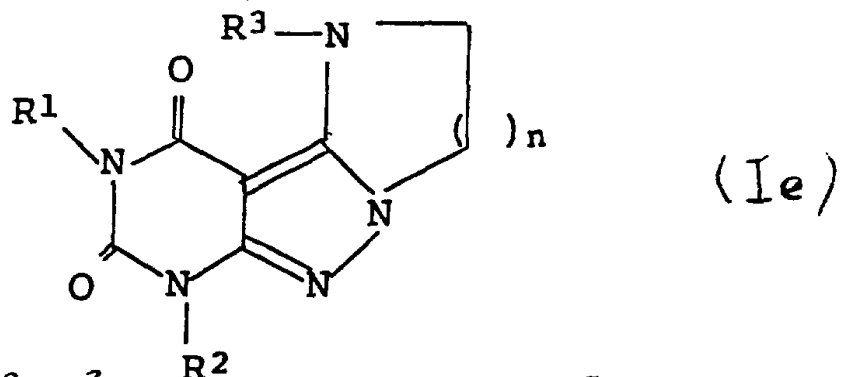


式 (Ia) 中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 意义同上, 或

(b) 使式 (Ib) 化合物烷化或酰化, 得到式 (Ie) 化合物,

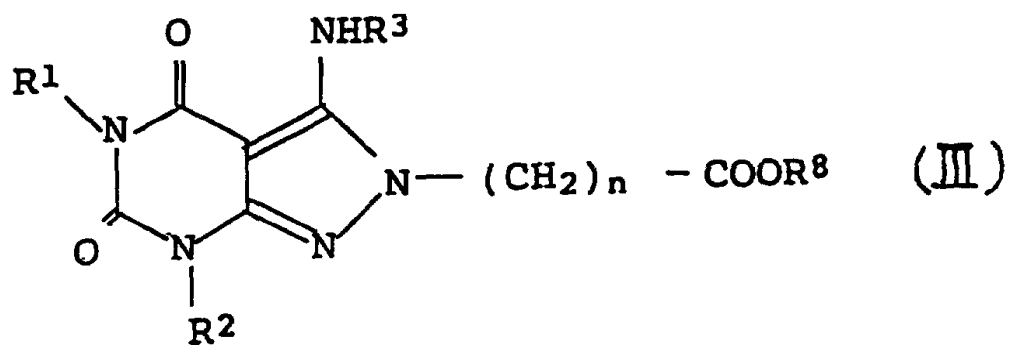


式 (Ib) 中 R^1 、 R^2 和 n 意义同上

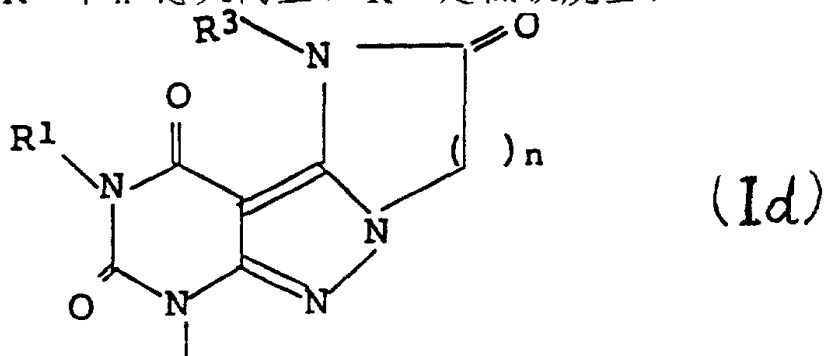


式 (Ie) 中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 意义同上, 条件是 R^3 不是氢, 或

(c) 在碱存在下, 使式 (III) 化合物进行内酰胺成环反应, 得到式 (Id) 化合物,

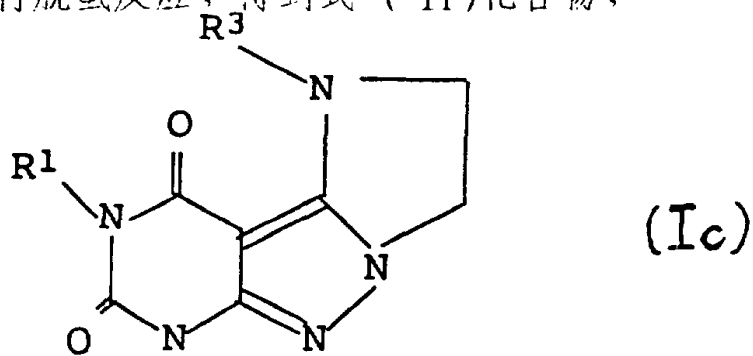


式(III)中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 意义同上， R^{θ} 是低级烷基，

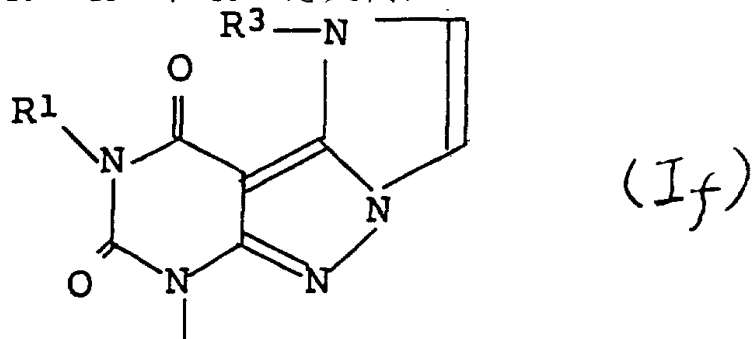


式 (Id) 中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 意义同上，或

(d) 使式 (Ic) 化合物进行脱氢反应，得到式 (If) 化合物，

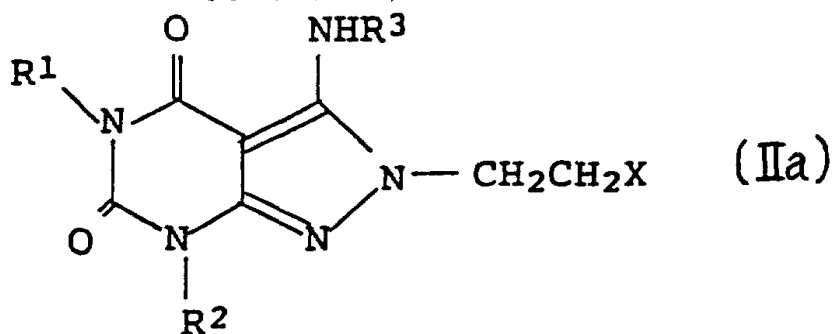


式 (Ic) 中 R^1 、 R^2 和 R^3 意义同上，

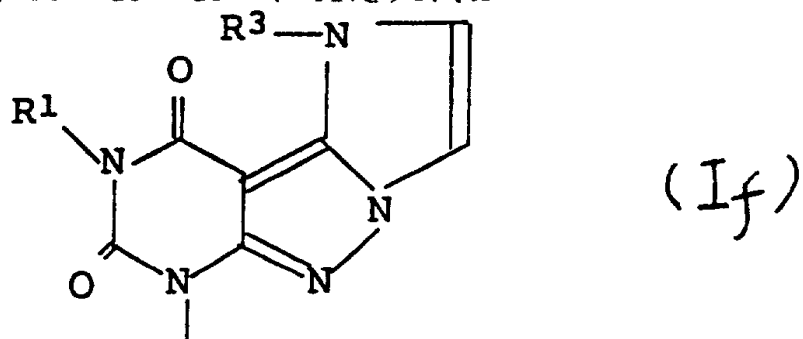


式 (If) 中 R^1 、 R^2 和 R^3 意义同上，或

(e) 在碱存在下使式 (IIa) 化合物进行闭环反应，直接得到式 (If) 化合物，

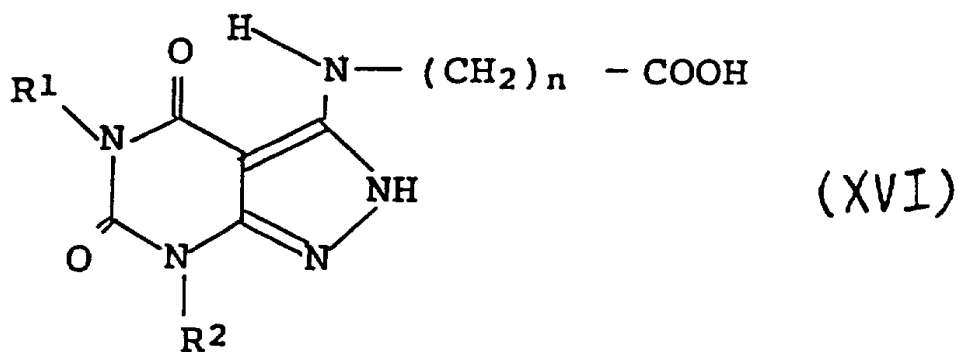


式 (Ia) 中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 X 意义同上，

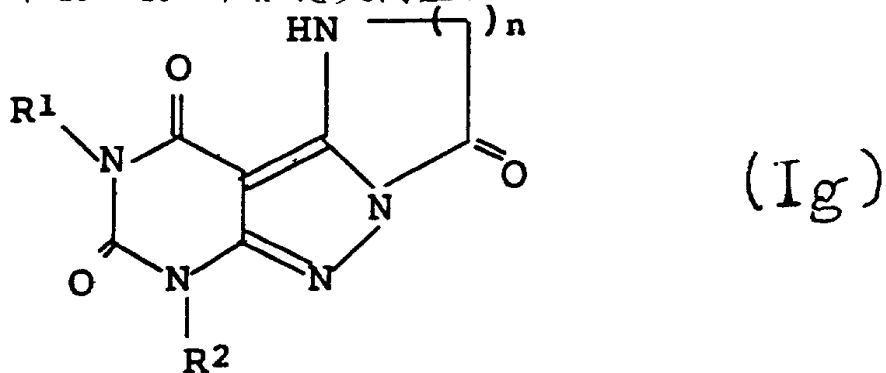


式 (If) 中 R^1 、 R^2 和 R^3 意义同上，或

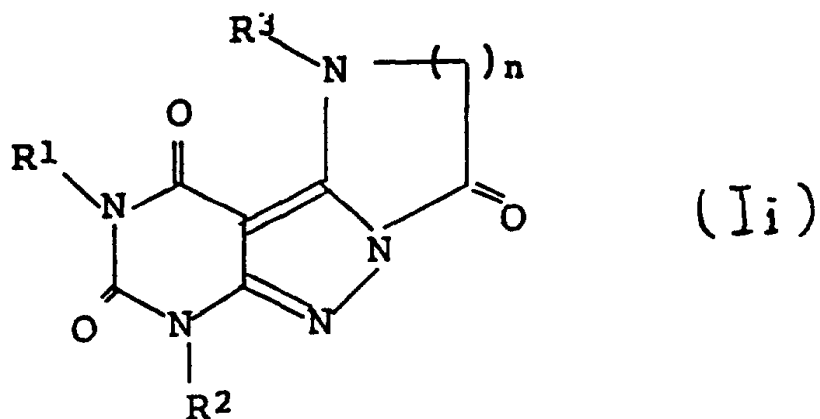
(f) 在脱水剂存在下，使式 (XVI) 化合物反应，生成式 (Ig) 化合物，



式 (XVI) 中 R^1 、 R^2 和 n 意义同上，

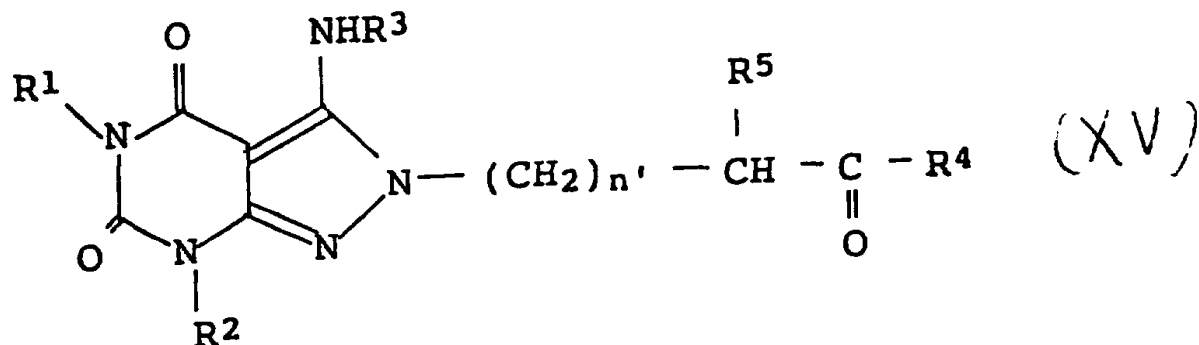


式 (Ig) 中 R^1 、 R^2 和 n 意义同上，如果需要，再使式 (Ig) 化合物酰化或烷化，生成式 (Ii) 化合物，

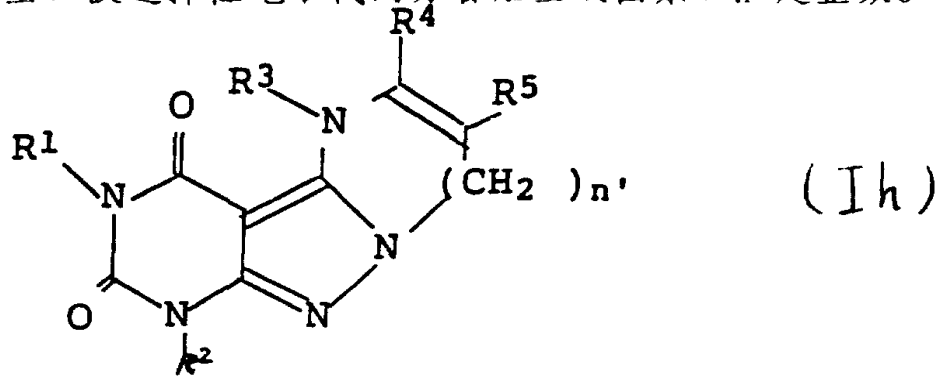


式 (Ii) 中 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 意义同上, 但 R^3 不能是氢, 或

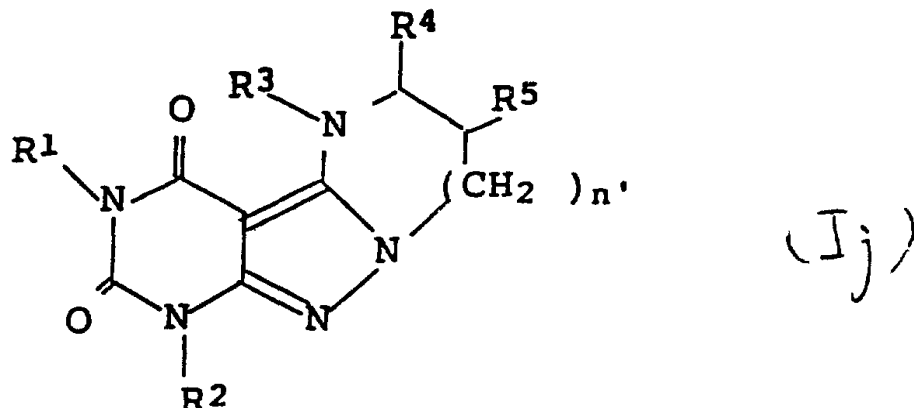
(g) 在酸性或碱性条件下, 使式 (XV) 化合物脱水, 得到式 (Ih) 化合物,



式 (XV) 中 R^1 、 R^2 和 R^3 意义同上, R^4 和 R^5 独立地代表氢、脂肪族烃基、被选择性地取代的芳香烃基或卤素, n' 是整数 $0 \sim 2$,



式 (Ih) 中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 n' 意义同上, 如果需要, 使式 (Ih) 化合物氢化, 得到式 (Ij) 化合物,



式 (Ij) 中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 n' 意义同上, 和

(h) 若需要, 将所得式 (I) 化合物转化成它的盐。

22. 根据权利要求21所述的方法, 其中产物是式 (I) 化合物, 式中 R^1 和 R^2 各自独立地是 C_{1-8} 烷基或 C_{2-8} 链烯基; R^3 是氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、 C_{1-6} 烷酰基、取代或未取代的苯甲酰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、氨基甲酰基或甲酰基; A 是被 C_{1-3} 烷基、卤素、硝基、氨基、氧代或苯基取代的 C_{2-4} 亚烷基或 C_{2-4} 亚链烯基, 其中苯基未被取代或被氨基、硝基、羟基、甲氧基和甲基之中的1 至2 个取代。

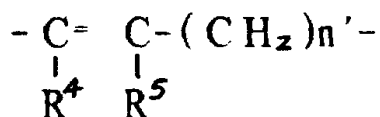
23. 根据权利要求21所述的方法, 其产物是式 (I) 化合物, 其中 R^1 和 R^2 独立地代表 C_{2-5} 烷基或 C_{2-5} 链烯基。

24. 根据权利要求21所述的方法, 其产物是式 (I) 化合物, 其中 R^1 和 R^2 独立地代表 C_{2-5} 烷基。

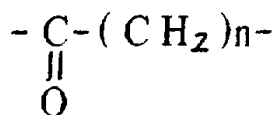
25. 根据权利要求21所述的方法, 其产物是式 (I) 化合物, 其中 R^3 是氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷酰基或 C_{1-4} 烷氧基羰基。

26. 根据权利要求21所述的方法, 其产物是式 (I) 化合物, 其中 R^3 是氢。

27. 根据权利要求21所述的方法, 其产物是式 (I) 化合物, 其中 A 是由下式表示的烃链:



式中 R^4 和 R^5 独立地代表氢、脂肪族烃基、取代或未取代的芳香烃基或卤素， n' 是整数 $0 \sim 2$ ；A 或者是由下式表示的烃链，



式中 n 是整数 $1 \sim 3$ 。

28. 根据权利要求27所述的方法，其中 R^4 和 R^5 独立地代表 C_{1-3} 烷基、卤素或者未被取代或被氨基、硝基、羟基、甲氧基和甲基中的1或2个所取代的苯基。

29. 根据权利要求21所述的方法，其产物是式 (I) 化合物，其中 A 是在 α - 位氧代的 C_{2-4} 亚烷基或 C_{2-4} 亚链烯基。

30. 根据权利要求21所述的方法，其产物是式 (I) 化合物，其中 A 是被 C_{1-3} 烷基、卤素或苯基取代的 C_{2-4} 亚烷基或 C_{2-4} 亚链烯基，其中苯基又可以被氨基、硝基、羟基、甲氧基和甲基中的1或2个取代。

31. 根据权利要求21所述的方法，其产物是式 (I) 化合物，其中 A 是二亚甲基或乙烯撑。

32. 根据权利要求21所述的方法，其产物是式 (I) 化合物，其中 A 是乙烯撑， R^3 是氢。

33. 根据权利要求21所述的方法，其产物是式 (I) 化合物或其可药用的盐，其中 R^1 和 R^2 独立地代表 C_{3-5} 烷基； R^3 是氢、乙酰基、丙酰基或甲氧基羰基；A 是二亚甲基或乙烯撑。

34. 根据权利要求33所述的方法，其中可药用的盐是与可药用的酸形成的盐。

35. 根据权利要求1所述的化合物，该化合物是6-丁基-8-丙基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮。

36. 根据权利要求1所述的化合物，该化合物是6-戊基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二

酮。

37. 根据权利要求1所述的化合物，该化合物是6,8-二异丁基-1-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮。

38. 根据权利要求1所述的化合物，该化合物是6,8-二烯丙基-1-丙酰基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮。

39. 根据权利要求1所述的化合物，该化合物是6,8-二丙基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮。

40. 根据权利要求1所述的化合物，该化合物是6,8-二丁基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮。

41. 适宜于抗炎、止痛、解热、抗过敏或抗牛皮癣的药用组合物，该组合物中含有：

(a) 有效成分，即有效量的由权利要求1~20之中任何一项所述的化合物或它的盐，和

(b) 药用载体、赋形剂或稀释剂。

42. 适合于作为保肝剂的药用组合物，该组合物中含有：

(a) 有效成分，即有效量的由权利要求1~20之中任何一项所述的化合物或它的盐，和

(b) 药用载体、赋形剂或稀释剂。

43. 治疗或改善哺乳动物慢性风湿性关节炎、腰痛、颈-肩-臂综合症或牛皮癣的方法，该方法包括用有效量的由权利要求1~20中的任一项所述的化合物或它的盐，或者用由权利要求41所述的药用组合物对哺乳动物给药。

44. 治疗或预防哺乳动物肝损伤的方法，该方法包括用有效量的由权利要求1~20中任何一项所述的化合物或它的盐，或者用权利要求42所述

的药用组合物对哺乳动物给药。

45. 应用由权利要求1 ~ 20中任何一项所述化合物或其盐，或由权利要求41和42所述的药用组合物治疗哺乳动物。

46. 应用由权利要求1 ~ 20中任何一项所述化合物或其盐，或由权利要求41所述药用组合物配制的具有抗炎、止痛、解热、抗过敏或抗牛皮癣作用的药剂。

47. 应用由权利要求1 ~ 20中任何一项所述化合物或其盐，或由权利要求42所述药用组合物配制的具有保肝作用的药剂。

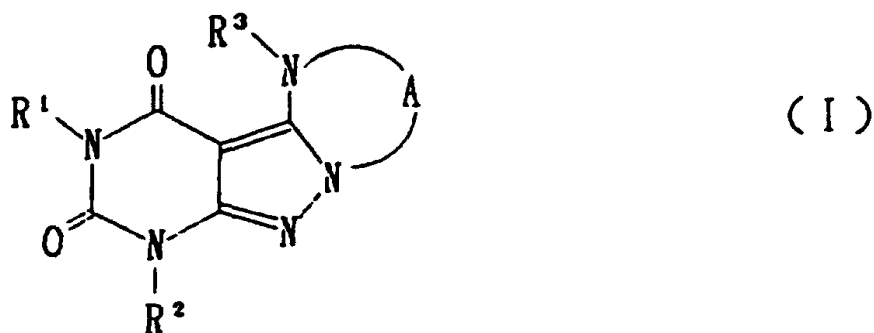
三环稠合的嘧啶类衍生物的制备与应用

本发明涉及可以用作为药物的新的三环稠合的嘧啶类衍生物。

关于具有止痛、抗炎、利尿等作用的吡唑并[3,4-d]嘧啶类衍生物已有专利申请(参见未经审查、公开号为53-31694的日本专利,以及与第0166054号欧洲专利相对应的未经审查、公开号为61-5082的日本专利等),而三环稠合的嘧啶类衍生物则是新的化合物,其杂环骨架完全是未知的。

本发明提供具有止痛、抗炎、抗过敏、抗牛皮癣和保肝作用并具有新颖骨架的三环稠合的嘧啶类衍生物。

本发明涉及由通式(I)代表的化合物及其盐:



式中 R^1 和 R^2 各自代表脂肪族烃基, R^3 代表氢原子、脂肪族烃基或酰基, A代表有2至4个碳原子的取代或未取代的二价烃链。

对于上述通式(I),由 R^1 或 R^2 代表的脂肪烃基的实例包括有1至8个碳原子的烷基(如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、戊基、异戊基、己基、庚基和辛基等),以及有2至8个碳原子的链烯基(如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基、2-丁烯基、1,3-丁间二烯基、2-戊烯基、1-己烯基、1-庚烯基和1-辛烯基等)。其中,具有2至5个碳原子的脂肪族烃基是优先考虑的,特别是有2至5个碳原子的烷基更好。

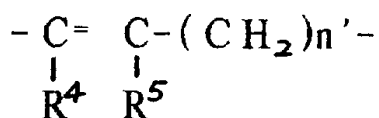
由 R^3 表示的脂肪族烃基的实例包括有1 至3 个碳原子的烷基 (如甲基、乙基、丙基和异丙基), 以及有2 至3 个碳原子的链烯基 (如乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、异丙烯基), 其中以1 至3 个碳原子的烷基较好。

由 R^3 表示的酰基包括由有机酸衍生的酰基, 例如链烷酰基 (最好为7 个或少于7 个碳原子的链烷酰基, 如乙酰基、三氟乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基和环己烷羧基等)、芳香族羧基 (如取代或未取代的苯甲酰基等)、烷氧基羧基 (最好烷基部分碳的数目为1 至4, 如甲氧基羧基、乙氧基羧基和丙氧基羧基等)、氨基甲酰基和甲酰基等。其中, 碳原子的数目为7 或少于7 的链烷酰基或者烷基部分碳的数目为1 至4 的烷氧基羧基比较好, 特别是乙酰基、丙酰基和甲氧基羧基更好。

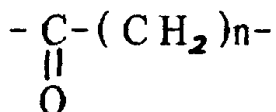
由 A 表示的有2 至4 个碳原子的二价烃链包括亚烷基撑 (如二亚甲基、三亚甲基和四亚甲基) 和亚链烯基 (如乙烯撑和丙烯撑等)。

烃链可以被取代或未被取代。取代基的实例包括脂肪族烃基 (特别是有1 至3 个碳原子的烷基, 如甲基、乙基、丙基和异丙基等)、取代或未取代的芳香族烃基 (如未被取代或在邻、间或对位上被1 至2 个氨基、硝基、羟基、甲氧基或甲基等取代的苯基)、卤素 (如 F、Cl、Br 等)、硝基、氨基和氧等。

由上述 A 表示的被取代或未被取代的有2 至4 个碳原子的二价烃链, 其较好的实例包括由下式表示的烃链:



(式中, R^4 和 R^5 各自表示氢、脂肪族烃基、取代或未取代的芳烃基或卤素, n' 为0 至2 的整数), 或由下式表示的烃链:



(式中, n 为1 至3 的整数)。其中, 二亚甲基、氧代二亚甲基

(- $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-$)、乙烯撑又是应该最先考虑的。

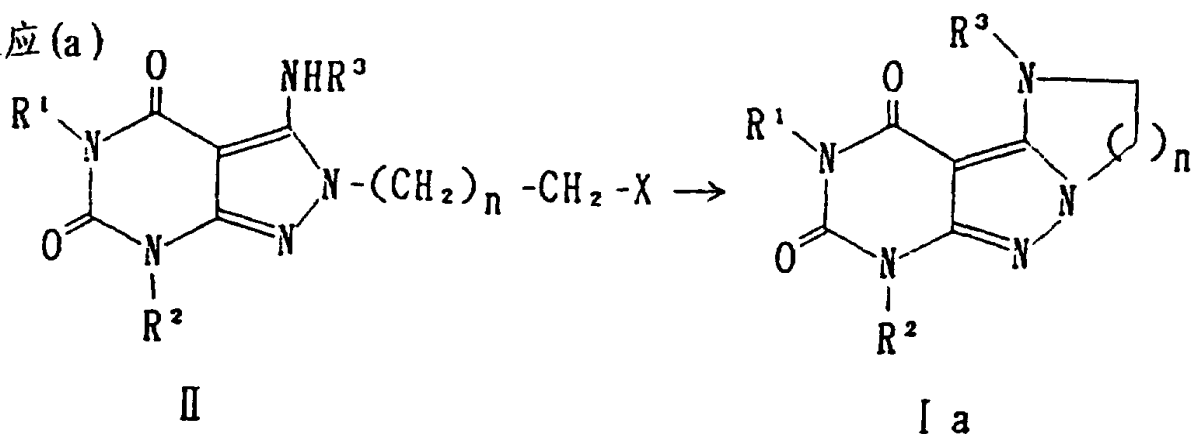
上述化合物中，更好的是 R^1 和 R^2 均为有3至5个碳原子的烷基， R^3 为氢、乙酰基、丙酰基或甲氧基羰基，A为二亚甲基或乙烯撑的化合物 (I)。

化合物 (I) 的盐是指其与酸形成的可以药用的盐，例如无机酸盐 (如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、硝酸盐和磷酸盐等)，以及有机酸盐 (如乙酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐和马来酸盐等)。

制备方法

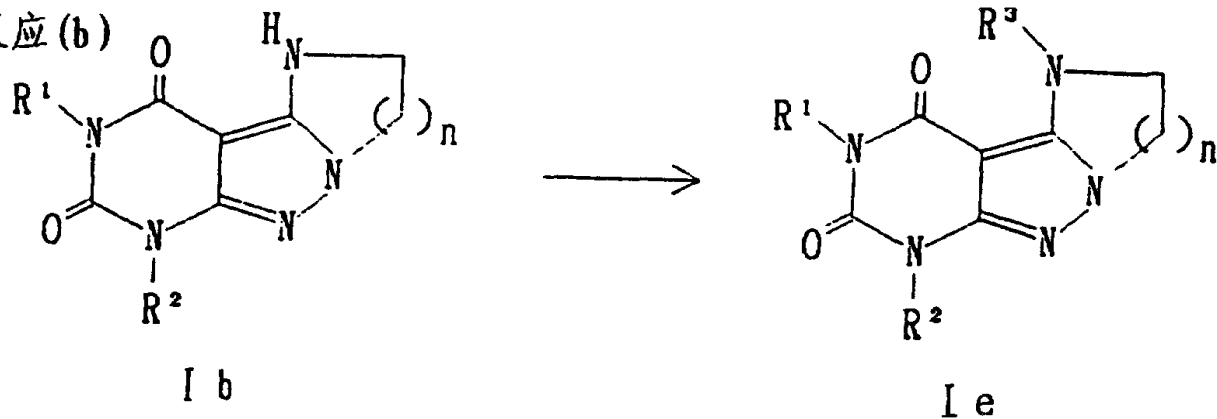
上述通式 (I) 表示的化合物可由下列方法制备。

反应 (a)



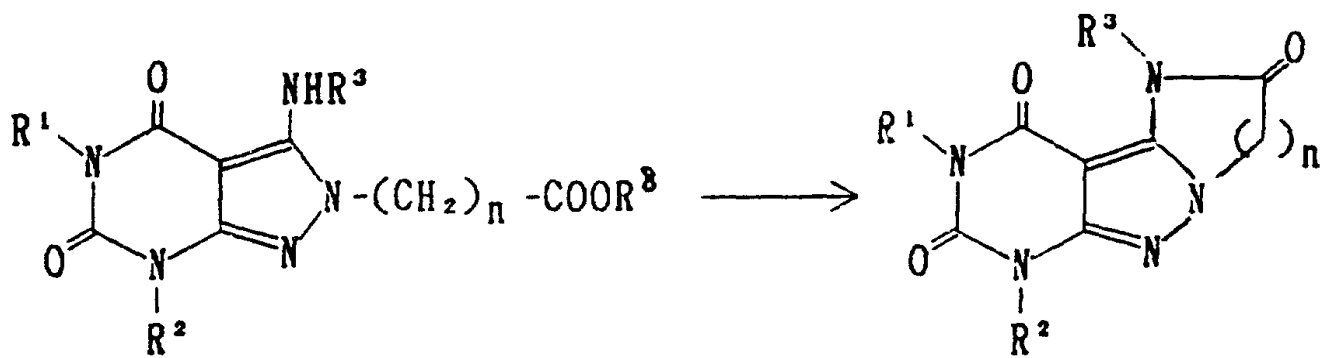
式中， R^1 、 R^2 和 R^3 意义同前所述，X为卤素，n 为整数1至3。

反应 (b)



式中， R^1 、 R^2 、 R^3 和n 的意义同前所述，条件是 R^3 不能是氢。

反应 (c)

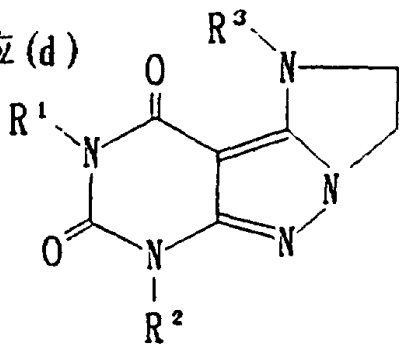


III

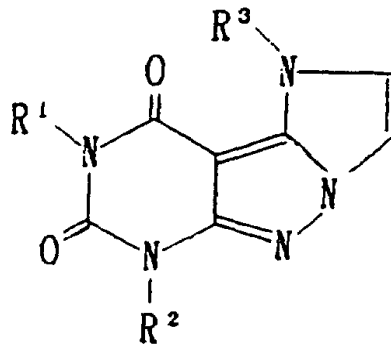
Id

式中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 意义同前所述， R^8 为低级烷基。

反应(d)



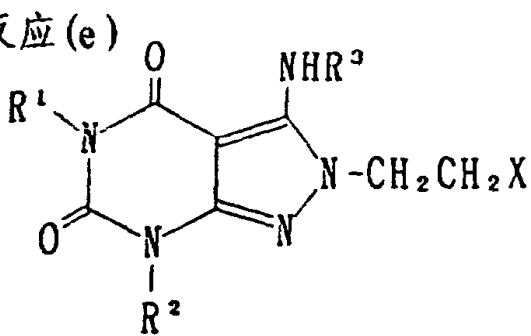
Ic



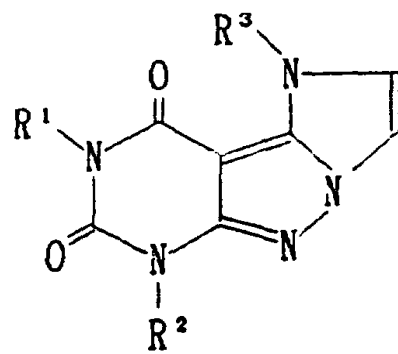
If

式中， R^1 、 R^2 和 R^3 意义同前所述

反应(e)



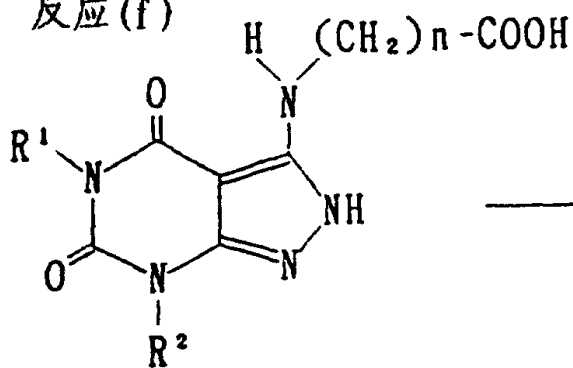
IIa



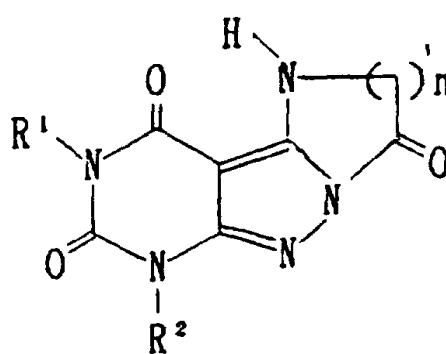
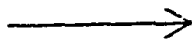
If

式中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 X 意义同前所述。

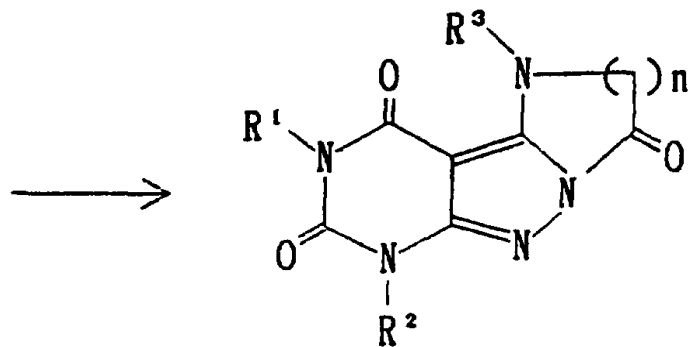
反应(f)



XVI

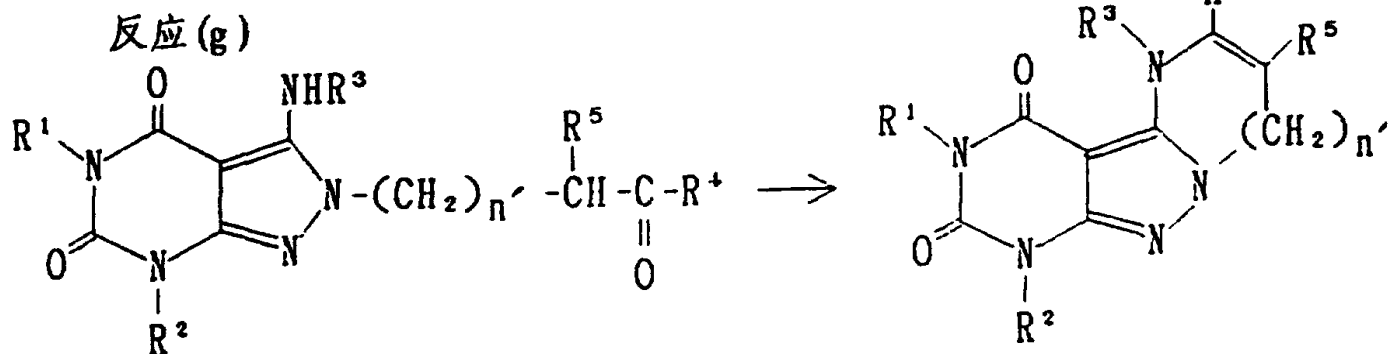


Ig



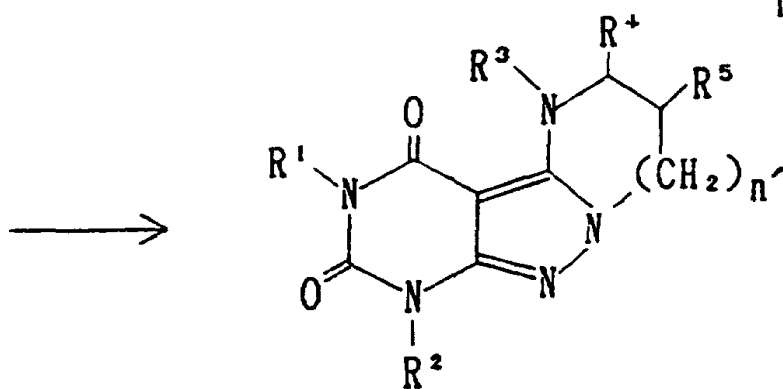
I i

式中， R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 意义同前，条件是 R^3 不能是氢。



XV

I h



I j

式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 X 意义同前， n' 为整数 0 至 2。

上述反应(a)是在碱性条件下的闭环反应，对于1mol (摩尔) 化合物 (I)，碱的用量为1 至3mol。所用碱可以是氢氧化钠、叔丁醇钾、碳酸钾或碳酸钠等。所用溶剂应是对质子惰性的极性溶剂，如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、二甲亚砜或乙腈等。反应最好在0 °C至100 °C下进行0.5 至30

小时。使用氢氧化钠或叔丁醇钾等强碱时，反应最好在冰冷却条件下进行，而且碱应分次加入。在冰浴冷却下，向强碱（例如氢氧化钠）在溶剂（例如二甲基甲酰胺）的悬浮液中分次加入化合物（II）在相同溶剂（例如二甲基甲酰胺）中的溶液，这样进行反应是有利的。当碱按照上述方式加入后，最好把反应温度升至约室温，让反应继续进行1至2小时。当反应在弱碱（例如碳酸钾或碳酸钠）存在下进行，最好使化合物（II）与弱碱在二甲基甲酰胺（DMF）中，于50至130℃反应10至30小时。通过蒸发溶剂，将剩余物倒入冰水中，析出结晶，然后再用例如乙醇水溶液等重结晶，可以很容易地将反应产物分离和纯化。有时也可以使用柱层析这样的常用分离纯化方法。

反应(b)是使化合物(Ib)烷基化或酰化，生成化合物(Ie)。所用烷基化剂可以是烷基卤（如甲基碘、乙基碘、丙基碘和苄基溴等），所用酰化剂可以是酸酐（如醋酸酐、丙酸酐、丁酸酐等）或酸的卤化物（如乙酰氯、丙酰氯、丁酰氯等）。当化合物(Ib)被烷氧羰基化时，用的是卤代碳酸烷基酯（氯代碳酸甲酯、氯代碳酸乙酯等）。相对于1mol化合物

(Ib)，这些试剂的用量为1至5mol，一般是过量的；反应在合适的碱存在下进行。所用的碱可以是碳酸钾、碳酸钠、三乙胺和吡啶等。在有些情况下，进行反应时要加入催化量的二甲氨基吡啶。所用溶剂可以是吡啶、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、乙腈和二噁烷等。反应最好在0℃至100℃下进行1至50小时。烷基化反应最好是用1至2mol烷基卤，在二甲基甲酰胺中于室温至50℃进行5至20小时。酰化反应最好是用1至3mol酸酐，在吡啶中于50至100℃进行5至20小时。一定情况下，加入催化量的4-二甲氨基吡啶可以有利于反应进行。

烷氧羰基化反应最好在碱（例如三乙胺）存在下，在溶剂（例如二噁烷）中进行。与卤代碳酸烷基酯的反应在室温至60℃进行5至20小时效果最好。先蒸发反应溶剂，然后把剩余物倒入冰水中，或者采用普通的分

离纯化方法，可以容易地以结晶形式将反应产物分离出来。

反应(c)是在碱存在下的内酰胺成环反应。相对于1mol化合物(III)，碱的用量是1至3mol。所用的碱最好是甲醇钠、乙醇钠等。所用的溶剂最好是甲醇、乙醇等醇类。反应最好在0至50℃下进行30分钟至2小时。反应完成后，蒸除溶剂，剩余物溶于水中，用1至2N盐酸中和，即得到所要的产物结晶。

反应(d)是通过脱氢获得化合物(If)。反应在普通有机溶剂(如二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、乙腈、二噁烷、甲苯、苯、氯仿或二氯甲烷)中，于50至150℃进行5至60小时。反应也可以在过氧化苯甲酰、2,3-二氯-5,6-二氟基-1,4-苯醌(DDQ)、二氧化硒、二氧化锰等存在下，或者在碱(例如碳酸钾或碳酸钠)存在下进行。反应的最佳条件是用1至2mol过氧化苯甲酰作氧化剂，在对质子惰性溶剂(如氯仿)中回流加热5至15小时。

反应(e)是直接从化合物(IIa)获得化合物(If)的方法。该反应可以在同反应(a)类似的条件下进行。反应(e)中，可以用碳酸钾或碳酸钠作碱，用二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺作溶剂。最好在80至120℃下使反应进行20至40小时。由反应(d)或反应(e)得到的产物能够很容易地以晶体形式分离出来，其方法是在蒸发反应溶剂后，把剩余物倒入水中，接着应用普通的分离纯化方法(如柱层析等)。

反应(f)是先使化合物(XVI)在脱水试剂存在下反应，得化合物(Ig)，然后在需要时再按反应(b)相似的情况进行酰化或烷基化。使化合物(XVI)转化成化合物(Ig)所用脱水试剂的例子有二环己基碳化二亚胺(DCC)、羰基二咪唑(CDI)等或氯化试剂，如亚硫酸氯、三氯化磷等。反应最好在溶剂(例如二氯甲烷、氯仿、苯等)中进行。相对于化合物(XVI)，反应约需1至10当量的脱水试剂，并且反应温度为室温至100℃，反应时间是1至10小时。反应的最佳条件是在溶剂(例如氯

仿或二氯甲烷)中,用5至10当量的亚硫酸氯,加热回流1至5小时。

反应(g)包括在酸性或碱性条件下使化合物(XV)脱水,得化合物(Ih),并且将化合物(Ih)还原,得化合物(Ij)。在将化合物(XV)转变为化合物(Ij)的反应中酸可以是有机酸或无机酸,如对甲苯磺酸、盐酸、硫酸等;碱可以是三乙胺、碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠;酸和碱的用量为从催化量到约相当于化合物(XV)的2倍当量。所用溶剂可以是苯、甲苯、二甲苯、甲乙酮等。反应温度为室温到150℃,反应时间为5小时至3天。反应的最佳条件是在溶液中(例如在苯或甲苯等中,用催化量的对甲苯磺酸,加热回流10至20小时。化合物(Ih)氢化成化合物

(Ij)最好是在普通有机溶剂(如甲醇、乙醇、氯仿、二氯甲烷、苯、醋酸等)中,在常压至5个大气压下,在适当催化剂存在条件下进行氢化;反应温度是室温至50℃,反应时间为1至10小时。阮内镍、钨-碳、铂-碳、氧化铂或铑都可用作催化剂。

蒸去反应溶剂后,用一般的分离纯化方法,可以很容易地得到反应(f)和(g)的产物,产物为晶体。

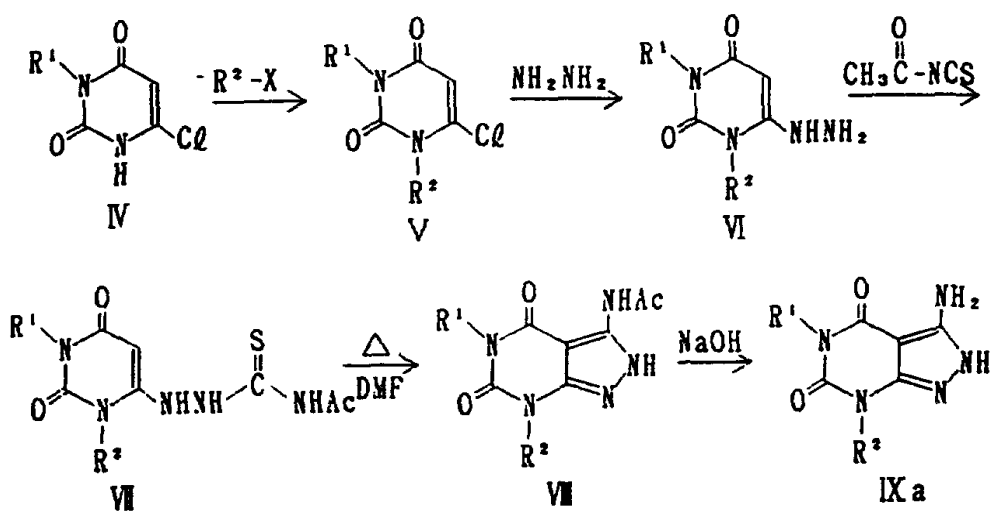
在上述化合物中,初始化合物(II)、(III)、(XV)和(XVI)是新化合物,它们可以仿照下面的方法合成。在文献Chem. Ber., 95, 1597 (1962)和Ann. Chem., 691, 142 (1966)中叙述了化合物(IV)和(XI)的制备方法。由化合物(IV)和(XI)开始,采用文献Chem. Pharm. Bull., 27, 1328 (1978)和Chem. Pharm. Bull., 27, 1965 (1978)或Japanese Unexamined Patent Publication Nos 53-31694和61-5082中叙述的方法,可以制得关键化合物(II)。具体地说,由反应(h)、(i)、(j)、(k)所示的四个方法可得到3-氨基衍生物(IX)。如反应(l)所示,在对质子惰性的溶剂(如二甲基甲酰胺)中,在碳酸钾或碳酸钠等存在下于50至120℃,使3-氨基衍生物(IX)与各种烷基二卤代物(如1-溴-2-氯乙烷、1-溴-3-氯丙烷、1-溴-4-氯丁烷等)

反应10至20小时，可以得到关键化合物 (II)。另外，如反应(m)所示，在碳酸钾或碳酸钠存在下，在对质子惰性溶剂（例如二甲基甲酰胺）中，于室温至80℃时，使化合物 (IX) 与卤代脂肪族烷基酯（如溴代乙酸甲酯、溴代乙酸乙酯等）反应1至5小时，可以得到起始化合物 (III)。

如反应(o)所示，将由反应(i)所制得的化合物 (VIIIb)碱性水解，可得到起始化合物 (XVI)。

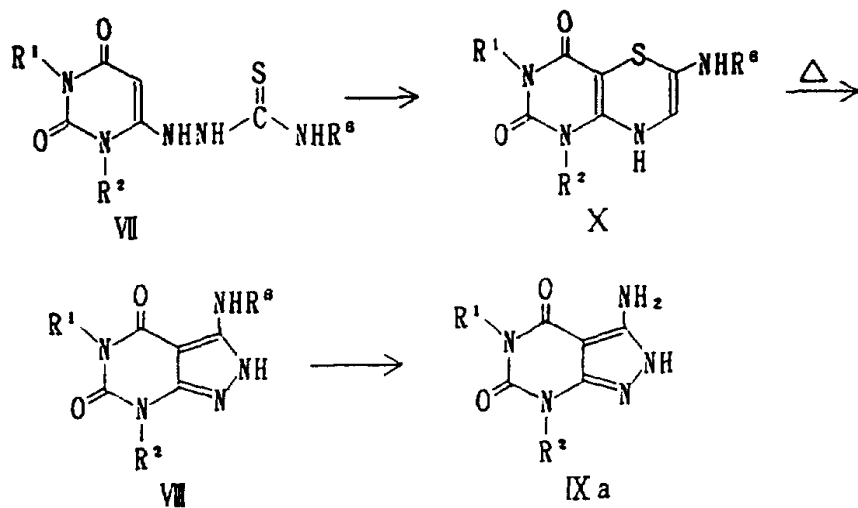
如反应(n)所示，起始化合物 (XV) 的制备方法是在碳酸钾、碳酸钠或三乙胺等碱性介质存在下，用碘化钾作催化剂，于室温至50℃温度使上述3-氨基衍生物 (IX) 与卤代酮（如溴丙酮、氯丙酮、3-氯-2-丁酮、苯甲酰甲基氯、苯甲酰甲基溴等）反应1至4天。

反应(h)



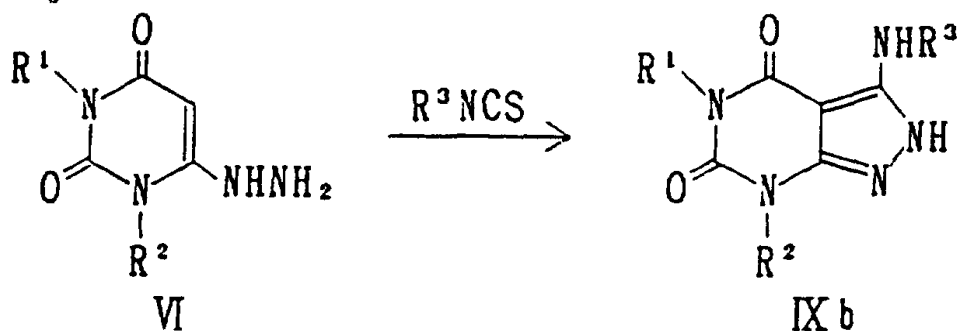
其中 R¹、R² 和 X 意义同前。

反应(i)



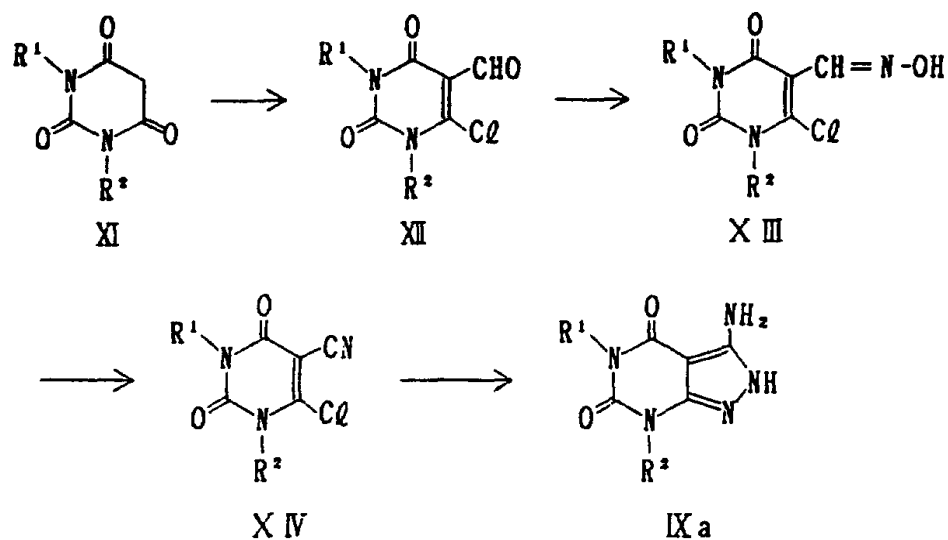
其中 R^1 和 R^2 意义同前； R^6 为低级烷基、酰基（乙酰基、苯甲酰基等）或为由式 $-(CH_2)_n COOR^7$ （式中 n 的意义同前， R^7 为低级烷基）表示的基团。

反应(j)



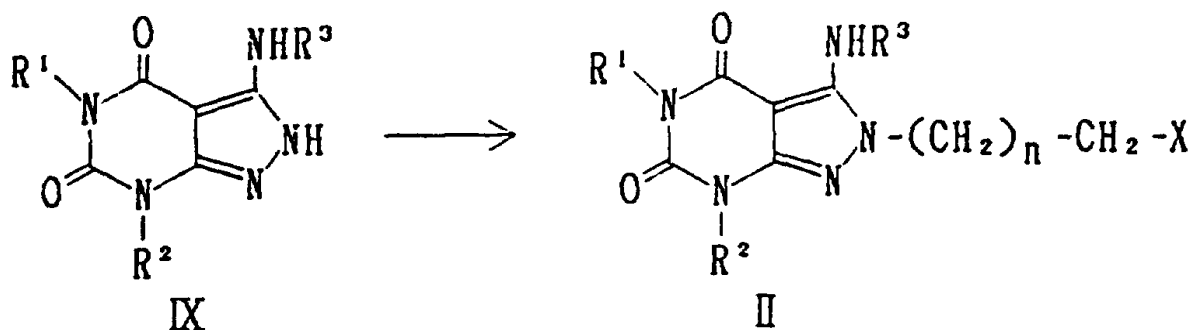
其中 R^1 、 R^2 和 R^3 意义同前，条件是 R^3 不是氢。

反应(k)



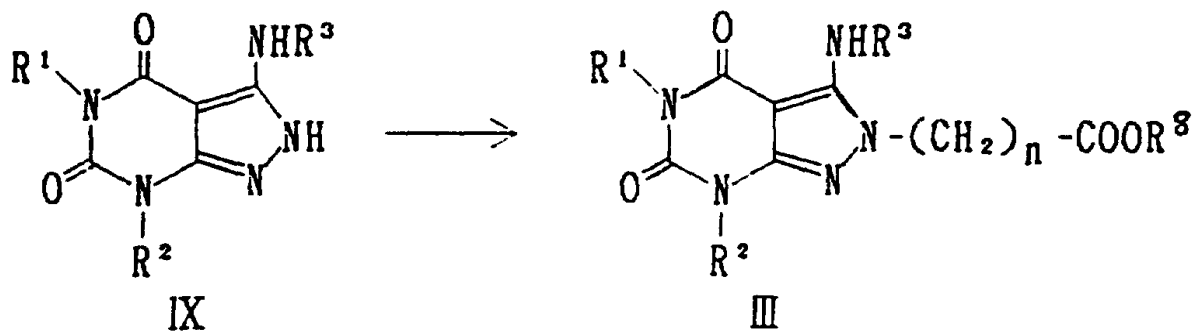
其中 R^1 和 R^2 意义同前，条件是 $R^1 = R^2$ 。

反应 (l)



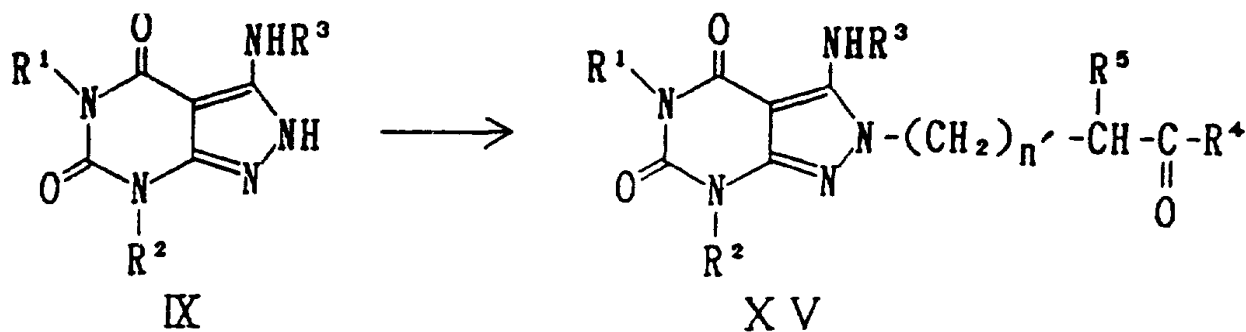
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X 和 n 意义同前。

反应 (m)



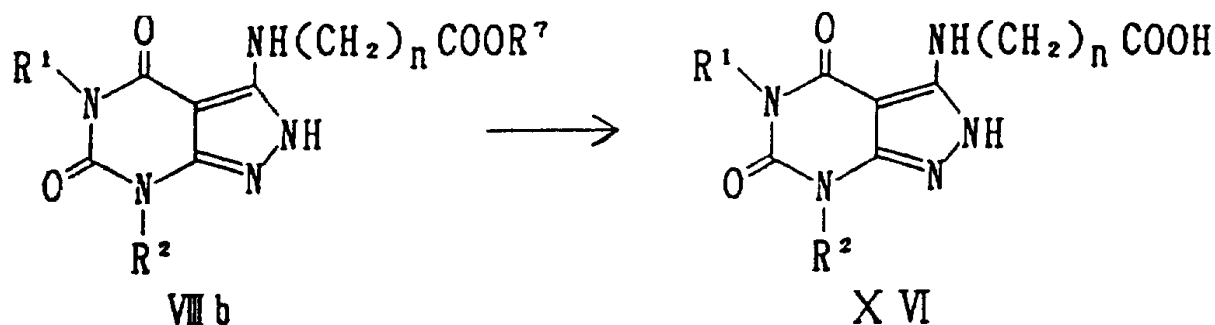
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^8 和 n 意义同前。

反应 (n)



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 n' 意义同前。

反应 (o)



其中 R^1 、 R^2 、 R^7 和 n 意义同前。

三环稠合的嘧啶类衍生物 (I) 及其盐对哺乳动物 (包括人) 具有抗炎、止痛、解热、抗过敏和抗牛皮癣作用, 对于慢性风湿关节炎、腰痛、颈-肩-臂综合症和牛皮癣等, 它们可以作为改善剂和治疗剂。化合物 (I) 对于各种原因所致的肝损伤具有保护作用, 因此它们可以用于治疗各种急性或慢性肝炎、肝损伤、突发肝炎等, 它们还被认为对肝的纤维变性和肝硬化具有预防作用。

化合物 (I) 的毒性低, 当用作治疗上述疾病的药物时, 它们能安全地口服或非口服使用, 既可以单独给药, 也可以与适当的药用载体、赋形剂或稀释剂以粉剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂、注射剂、栓剂、软膏等剂型混合给药。用药剂量随疾病种类、症状、用药对象和给药途径而变化。例如, 患慢性风湿性关节炎或肝损伤的成人在口服的情况下, 药理学有效成分按单次剂量 $0.1\text{mg}/\text{kg}$ 至 $30\text{mg}/\text{kg}$ 体重, 最好是 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 至 $10\text{mg}/\text{kg}$ 体重

对患者给药，每天用药一至三次。

下面的参考例、制备例和实验例将更实际地解释本发明。但是应该说明，本发明不受上述实例的限制。

参考例1

6-(4-乙酰硫代氨基脒基)-1-丁基-3-丙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮
 搅拌1-丁基-6-胍基-3-丙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(8.0g)的二噁烷(100ml)溶液，向其中滴加乙酰基异硫氰酸酯(4.8g)。在室温下将混合物搅拌3小时，然后过滤收集析出的结晶。再用乙醇水溶液进行重结晶，得到无色结晶(14g, 94%)，熔点149-152℃。

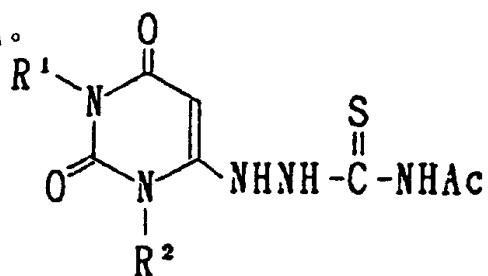
元素分析： C₁₄ H₂₃ N₅ O₃ S

C (%) H (%) N (%)

计算值： 49.25 6.79 20.51

实测值： 49.31 6.70 20.48

下列化合物用同样方法合成。



	R ¹	R ²	熔点 (°C)
参考例2	乙基	乙基	202-204
参考例3	乙基	丙基	176-178
参考例4	乙基	丁基	120-127
参考例5	乙基	戊基	111-115
参考例6	丙基	乙基	196-200
参考例7	丙基	烯丙基	140-142
参考例8	丙基	异丁基	185-189

参考例9	丙基	戊基	114-117
参考例10	丁基	甲基	215-217
参考例11	丁基	乙基	210-211
参考例12	丁基	丙基	155-156
参考例13	丁基	戊基	105-107
参考例14	戊基	乙基	207-208
参考例15	戊基	丙基	179-180
参考例16	戊基	烯丙基	172-173
参考例17	戊基	丁基	142-143
参考例18	戊基	异丁基	104-105

参考例19

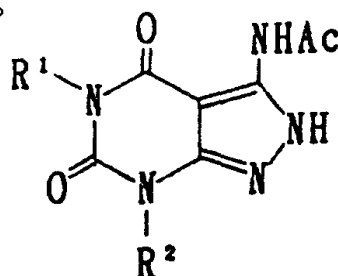
3-乙酰氨基-7-丁基-5-丙基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮

6-(4-乙酰硫代氨基脲基)-1-丁基-3-丙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (6.0g) 溶于二甲基甲酰胺 (DMF) (60ml) 中, 并于 110 ~ 120 °C 加热 60 小时。反应混合物经浓缩至干, 得到结晶状产物, 再用甲醇水溶液重结晶, 得到无色结晶 (4.4g 61%), 熔点 156-158 °C。

元素分析: C₁₄H₂₁N₅O₃

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	54.71	6.89	22.79
实测值:	54.63	6.95	22.81

下列化合物用同样方法合成。



	R ¹	R ²	熔点 (°C)
参考例20	乙基	乙基	254-255
参考例21	乙基	丙基	262-264
参考例22	乙基	丁基	171-172
参考例23	乙基	戊基	152-156
参考例24	丙基	甲基	228-230
参考例25	丙基	乙基	217-219
参考例26	丙基	异丁基	177-182
参考例27	丙基	戊基	145-147
参考例28	丙基	烯丙基	126-130
参考例29	丁基	甲基	229-231
参考例30	丁基	乙基	152-153
参考例31	丁基	丙基	133-135
参考例32	丁基	戊基	129-131
参考例33	戊基	乙基	145-146
参考例34	戊基	烯丙基	130-132
参考例35	戊基	丙基	128-129
参考例36	戊基	丁基	139-141
参考例37	戊基	异丁基	79- 80

参考例38

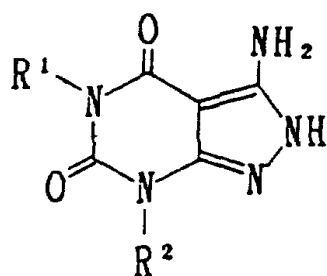
3-氨基-7- 丁基-5- 丙基吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4,6- (5H,7H)-二酮
 将3-乙酰氨基-7- 丁基-5- 丙基吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4,6- (5H,7H)
 - 二酮(10g) 置于含氢氧化钠(2g)的80% 乙醇(100ml) 中, 并加热回流5

小时。浓缩反应混合物，得到结晶。再使此结晶悬浮在水(100ml)中，加入 6N H₂Cl 使其呈弱酸性，即得到无色结晶(8g, 93 %),熔点209 ~ 211 °C。

元素分析: C₁₂H₁₉N₅O₂

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	54.32	7.22	26.40
实测值:	54.66	7.20	26.38

下列化合物用同样方法合成。



	R ¹	R ²	熔点 (°C)
参考例39	乙基	乙基	246-248
参考例40	乙基	丙基	236-237
参考例41	乙基	丁基	199-200
参考例42	乙基	戊基	174-175
参考例43	丙基	甲基	235-237
参考例44	丙基	乙基	200-202
参考例45	丙基	烯丙基	206-208
参考例46	丙基	异丁基	253-255
参考例47	丙基	戊基	185-187
参考例48	丁基	甲基	247-249
参考例49	丁基	乙基	167-168
参考例50	丁基	丙基	196-198
参考例51	丁基	戊基	164-165

参考例52	戊基	乙基	170-172
参考例53	戊基	丙基	177-178
参考例54	戊基	烯丙基	161-162
参考例55	戊基	丁基	181-182
参考例56	戊基	异丁基	187-188

参考例57

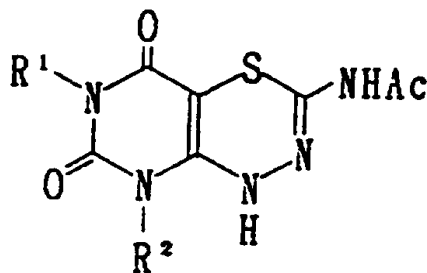
2-氨基-5-丁基-7-丙基-4H-嘧啶并[4,5-e][1,3,4]噻嗪-6,8(5H,7H)-二酮

搅拌N-氯代琥珀酰亚胺(2g)的氯仿悬浮液,在冰冷却下,向其中滴加6-(4-乙酰硫代氨基脲基)-1-丁基-3-丙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(3.8g)的氯仿(20ml)溶液。在室温下继续搅拌混合物3小时,然后加入异丙醚(10ml)和己烷(10ml)。再将混合物冷却,过滤收集所得结晶,该结晶用水洗后得到淡黄棕色结晶(3.1g, 82%),熔点165~167℃。

元素分析: $C_{14}H_{21}N_5O_3S$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	49.54	6.24	20.63
实测值:	49.49	6.29	20.55

下列化合物用同样方法合成。



	R ¹	R ²	熔点 (°C)
参考例58	乙基	乙基	220-230
参考例59	乙基	丙基	127-138
参考例60	乙基	丁基	130-140
参考例61	乙基	戊基	128-140
参考例62	丙基	烯丙基	127-143
参考例63	丙基	异戊基	143-147
参考例64	丙基	己基	154-159
参考例65	丙基	庚基	145-150
参考例66	戊基	乙基	174-177
参考例67	戊基	丙基	140-145
参考例68	戊基	烯丙基	124-127
参考例69	戊基	丁基	144-146
参考例70	戊基	异丁基	128-130
参考例71	丙基	丁基	165-167

参考例72

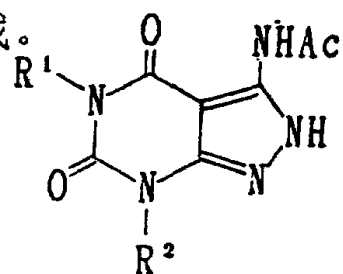
3-乙酰氨基-7-丁基-5-丙基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮

将2-乙酰氨基-5-丁基-7-丙基-4H-嘧啶并[4,5-e][1,3,4]噻二嗪-6,8(5H,7H)-二酮(2.8g)在二噁烷(28ml)中的混合物加热回流1小时。反应混合物浓缩至干,把浓缩物溶于甲醇中。滤除不溶解的硫。在滤液中加入少量水,混合物经冷却后得到无色结晶(2.3g, 92%),熔点156 ~ 158 °C。

元素分析: $C_{14}H_{21}N_5O_3$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	54.71	6.89	22.79
实测值:	54.70	6.93	22.81

下列化合物用同样方法合成。



	R^1	R^2	熔点 ($^{\circ}C$)
参考例73	乙基	乙基	254-255
参考例74	乙基	丙基	262-264
参考例75	乙基	丁基	171-172
参考例76	乙基	戊基	152-156
参考例77	丙基	烯丙基	126-130
参考例78	丙基	异戊基	136-137
参考例79	丙基	己基	152-154
参考例80	丙基	丁基	156-158
参考例81	丙基	庚基	159-161
参考例82	戊基	乙基	145-146
参考例83	戊基	丙基	128-129
参考例84	戊基	烯丙基	130-132
参考例85	戊基	丁基	139-141
参考例86	戊基	异丁基	79- 80

参考例87

6-氯-5-氨基-1,3-二乙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

在室温和搅拌下，向1,3-二乙基巴比土酸(61g)的三氯氧化磷(224ml)溶液中加入二甲基甲酰胺(35ml)，然后回流3.5小时。经浓缩至干，得到油状物。再将油状物倒入冰水中，得到6-氯-1,3-二乙基-5-甲酰尿嘧啶结晶(64g)，熔点88~89℃。

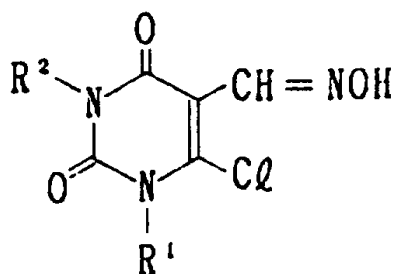
向6-氯-1,3-二乙基-5-甲酰尿嘧啶(50g)的乙醇(11)溶液中分次加入盐酸羟胺(50g)，所得混合物于室温下搅拌30分钟。向反应混合物中加水(11)，过滤收集生成的沉淀，得到6-氯-1,3-二乙基-2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-甲醛肟(32.5g)，熔点115~116℃。

搅拌所得肟(16g)的四氢呋喃(320ml)溶液，同时滴加三氯氧化磷(30g)。减压浓缩反应混合物。向浓缩物中加入二异丙醚(200ml)，得到6-氯-5-氨基-1,3-二乙基嘧啶-2,4-(1H,3H)-二酮沉淀，为浅黄色棱晶状物(12.4g)，熔点92~94℃。

元素分析: $C_9 H_{10} N_3 O_2 Cl$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	47.48	4.43	18.46
实测值:	47.29	4.31	18.35

下列化合物用同样方法合成。



	R ¹	R ²	熔点 (°C)
参考例88	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	96- 99
参考例89	i- C ₃ H ₇	i- C ₃ H ₇	101-103
参考例90	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	94- 96

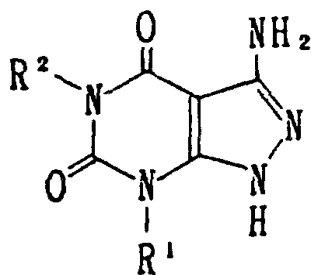
除上述6-氯-4- 甲酰基化合物和6-氯-5- 氨基化合物外，其它中间体很难形成结晶，它们可不经进一步提纯，直接用于以后的反应。

参考例91

3-氨基-5,7- 二乙基吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮

将6-氯-5- 氨基-1,3- 二乙基嘧啶-2,4- (1H,3H)-二酮(5g)和肼的一水合物(2.2ml)在甲醇(220ml)中的混合物于室温下搅拌10分钟，然后减压浓缩至干，浓缩物用甲醇水溶液结晶，得到无色针状结晶(4.3g)，熔点246 ~ 248 °C。

下列化合物用同样方法获得。



	R ¹	R ²	熔点 (°C)
参考例92	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	227-229
参考例93	i- C ₃ H ₇	i- C ₃ H ₇	291-295
参考例94	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	192-194

参考例95

3-氨基-7-丁基-2-(2-氯乙基)-5-丙基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮

将3-氨基-7-丁基-5-丙基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(8g)、1-溴-2-氯乙烷(3.7ml)和碳酸钾(6.2g)在DMF(100ml)中的混合物于50~60℃搅拌12小时,然后将反应混合物浓缩至干,浓缩物用氯仿/水萃取。氯仿层用水洗涤,经干燥、浓缩得到棕色糖浆状物。用快速层析法(硅胶100g,氯仿)把所得糖浆状物纯化。纯化的糖浆状产物用异丙醚结晶,得到无色针状结晶(21.5g,66%),熔点118~121℃。

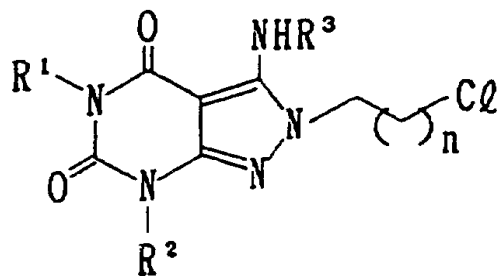
元素分析: $C_{14}H_{22}N_5O_2Cl$

C (%) H (%) N (%)

计算值: 51.30 6.76 21.36

实测值: 51.44 6.89 21.13

下列化合物用同样方法合成。



	R ¹	R ²	R ³	n	熔点 (°C)
参考例96	乙基	乙基	甲基	1	207-210
参考例97	乙基	丙基	H	1	171-173
参考例98	乙基	丁基	H	1	144-145
参考例99	乙基	戊基	H	1	147-149
参考例100	丙基	甲基	H	1	186-190

参考例101	丙基	乙基	H	1	123-127
参考例102	丙基	烯丙基	H	1	120-121
参考例103	丙基	丙基	H	1	160-161
参考例104	丙基	丁基	H	1	118-121
参考例105	丙基	丁基	甲基	1	68- 73
参考例106	丙基	异丁基	H	1	136-138
参考例107	丙基	异戊基	H	1	144-145
参考例108	丙基	己基	H	1	99-102
参考例109	丙基	庚基	H	1	105-106
参考例110	丁基	甲基	H	1	159-160
参考例111	丁基	乙基	H	1	120-121
参考例112	丁基	丙基	H	1	160-161
参考例113	丁基	丁基	H	1	129-132
参考例114	丁基	戊基	H	1	118-119
参考例115	戊基	丙基	H	1	111-112
参考例116	戊基	丁基	H	1	124-125
参考例117	戊基	异丁基	H	1	117-118
参考例118	戊基	烯丙基	H	1	118-119
参考例119	丙基	丁基	甲基	2	80- 83
参考例120	丙基	丁基	甲基	3	73- 76

参考例121

1-丁基-6-(4-乙氧基羰基甲基硫代氨基脲基)-3-丙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

搅拌1-丁基-6- 胍基-3- 丙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(11g)的二噁烷(100ml)溶液,同时向其中滴加乙氧基羰基甲基异硫氰酸酯(15g),然后

在室温下将混合物继续搅拌3 小时。过滤收集产生的结晶，再用少量二噁烷洗涤得到无色结晶(18.8g, 96%),熔点114 ~116 °C。

参考例122

7-丁基-3- 乙氧基羰基甲氨基-5- 丙基吡唑并[3,4-d] 密度-4,6(5H, 7H)-二酮

在冰冷却和搅拌下，分次向 N- 氯代琥珀酰亚胺(6.5g)的氯仿(80ml)悬浮液中加入1-丁基-6-(4-乙氧基羰基甲基硫代氨基脒基)-3-丙基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(18g),混合物继续搅拌1 小时，然后加入己烷(200ml)产生不溶物。滤除不溶物，滤液浓缩后得棕色糖浆状物(23g)。将此浆状物悬浮在二噁烷(150ml)中，于100 °C加热1 小时。再滤去不溶物，并浓缩滤液。浓缩物用醋酸乙酯与异丙醚混合液结晶，得到无色结晶(9.8g, 67%),熔点147 ~148 °C。

参考例123

7-丁基-3- 羧基甲氨基-5- 丙基吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮

向7-丁基-3- 乙氧基羰基甲氨基-5- 丙基吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(2g)的乙醇(20ml)溶液中加入 2N氢氧化钠水溶液(20ml),加热回流1 小时，然后浓缩至体积减半，再加盐酸使其呈弱酸性，即可得到无色结晶(1.74g, 95%),熔点233 ~234 °C(分解)。

制备例1

6-丁基-1- 甲基-8- 丙基-2,3- 二氢-1H- 咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d] 嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却和搅拌下，向7-丁基-2-(2-氯乙基)-3-甲氨基-5- 丙基-2H

- 吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1.28g) 的 DM F (20ml) 溶液中分次加入氢氧化钠 (60% 油, 0.3g), 然后在室温下继续搅拌2 小时。将反应混合物浓缩至干, 浓缩物倒入冰水中并搅拌片刻, 即有结晶析出。过滤收集结晶, 再经异丙醚/ 己烷重结晶, 可获得无色结晶(0.66g, 58%), 熔点91~93℃。

元素分析: $C_{15}H_{23}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	59.00	7.59	22.93
实测值:	58.88	7.63	22.96

制备例2

6-丁基-8- 丙基-2,3- 二氢-1H- 咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d] 嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却和搅拌下, 向3-氨基-7- 丁基-2-(2-氯乙基)-5-丙基-2H-吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(3.3g)的 DM F (35ml) 溶液中分次加入氢氧化钠 (60% 油, 1.2g), 然后于室温下继续搅拌2 小时。将反应混合物浓缩至干, 浓缩物倒入冰水中, 再搅拌片刻, 即有结晶析出。过滤收集结晶, 并用甲醇水溶液重结晶, 得到无色结晶(2.2g, 76%), 熔点170 ~172℃。

元素分析: $C_{14}H_{21}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	57.71	7.26	24.04
实测值:	57.78	7.29	24.01

制备例3

6,8-二丁基-2,3- 二氢-1H- 咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d] 嘧

啉-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却和搅拌下，向3-氨基-2-(2-氯甲基)-5,7-二丁基-2H-吡唑并[3,4-d]啉-4,6(5H,7H)-二酮(1.2g)的DMF(20ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油,0.3g),然后在室温下继续搅拌2小时,将反应混合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中,再搅拌片刻,析出结晶。过滤收集结晶,再经甲醇/异丙醚重结晶,得到无色结晶(0.65g,50%),熔点141~142℃。

元素分析:	$C_{15}H_{23}N_5O_2$		
	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	59.00	7.59	22.93
实测值:	58.69	7.62	22.80

制备例4

6-丁基-1,8-二甲基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]啉-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却和搅拌下,向7-丁基-5-甲基-3-甲氨基-2H-吡唑并[3,4-d]啉-4,6(5H,7H)-二酮(1.76g)的DMF(30ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油,0.67g),然后于室温下继续搅拌2小时,将反应混合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中,再搅拌片刻,即有结晶析出。过滤收集结晶,再经丙酮/异丙醚/己烷重结晶,得到无色结晶(0.9g,58%),熔点:166~168℃。

元素分析:	$C_{13}H_{19}N_5O_2$		
	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	56.30	6.91	25.25
实测值:	56.47	6.89	25.30

制备例5

6-异丁基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却和搅拌下，向3-氨基-2-(2-氯乙基)-7-异丁基-5-丙基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(2.0g)的DMF(40ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油, 0.49g)，然后于室温下继续搅拌2小时。将反应混合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中，再搅拌片刻，即有结晶析出。过滤收集结晶，再经乙醇/己烷重结晶，得到无色结晶(0.91g, 51%，熔点：215 ~ 216 °C。

元素分析： $C_{14}H_{21}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值：	57.71	7.26	24.04
实测值：	57.53	7.17	24.16

制备例6

6-戊基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却和搅拌下，向3-氨基-2-(2-氯乙基)-7-戊基-5-丙基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(2.3g)的DMF(30ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油, 0.54g)，然后在室温下继续搅拌2小时，将反应混合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中，再搅拌片刻，即有结晶析出，再经乙醇/己烷重结晶，得到无色结晶(1.23g, 60%)，熔点145 ~ 146 °C。

元素分析： $C_{15}H_{23}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值：	59.00	7.59	22.93
实测值：	59.02	7.62	22.94

制备例7

6,8-二乙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却和搅拌下，向3-氨基-2-(2-氯乙基)-5,7-二乙基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1.0g)的DMF(20ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油, 0.28g)，然后在室温下继续搅拌2小时，将反应混合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中，再搅拌片刻，即有结晶析出。过滤收集结晶，再经二氯甲烷/己烷重结晶，得到无色结晶(0.48g, 55%)，熔点201~202℃。

元素分析: $C_{11}H_{15}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	53.00	6.07	28.10
实测值:	53.02	6.04	28.32

制备例8

6,8-二甲基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却与搅拌下，向3-氨基-2-(2-氯乙基)-5,7-二甲基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1.25g)的DMF(50ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油, 0.3g)，然后在室温继续搅拌2小时，将反应混合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中，搅拌片刻，即有结晶析出。过滤收集结晶，再经二氯甲烷/甲醇重结晶，得到无色结晶(0.56g, 52%)，熔点267~268℃。

元素分析: $C_{10}H_{13}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	48.87	5.01	31.66
实测值:	48.84	5.01	31.51

制备例9

6-甲基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]咪唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却和搅拌下，向3-氨基-2-(2-氯乙基)-7-甲基-5-丙基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(2.5g)的DMF(30ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油, 0.7g),然后于室温下继续搅拌2小时,将反应混合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中,搅拌片刻,即有结晶析出。过滤收集结晶,再经乙醇水溶液重结晶,得到无色结晶(1.3g, 60%),熔点246 ~ 248 °C。

元素分析: $C_{11}H_{15}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	53.00	6.07	28.10
实测值:	52.98	6.02	28.19

制备例10

6-乙基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5:1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却和搅拌下,向3-氨基-2-(2-氯乙基)-7-乙基-5-丙基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(2.0g)的DMF(25ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油, 0.53g),然后在室温下继续搅拌2小时,将反应混合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中,搅拌片刻,即有结晶析出。过滤收集结晶,再经二氯甲烷/己烷重结晶,得到无色结晶(0.98g, 56%),熔点

212 ~ 214 °C。

元素分析: $C_{12}H_{17}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	54.74	6.51	26.60
实测值:	54.88	6.51	26.69

制备例11

8-丁基-6-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑并[5[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下,向3-氨基-5-丁基-2-(2-氯乙基)-7-甲基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(2.0g)的DMF(25ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油,0.4g),然后在室温下继续搅拌2小时,将反应混合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中,搅拌片刻,即有结晶析出。过滤收集结晶,再经二氯甲烷/己烷重结晶,得到无色结晶(1.04g,51%),熔点217 ~ 218 °C。

元素分析: $C_{12}H_{17}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	54.74	6.51	26.60
实测值:	54.55	6.51	26.38

制备例12

8-丁基-6-乙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下,向3-氨基-5-丁基-2-(2-氯乙基)-7-乙基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(2.0g)的DMF(25ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油,0.4g),然后在室温下继续搅拌2小时,将反应混

合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中，搅拌片刻，即有结晶析出。过滤收集结晶，再经二氯甲烷/己烷重结晶，得到无色结晶(1.01g, 57%)，熔点162 ~ 163 °C。

元素分析: $C_{13}H_{19}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	56.30	6.91	25.25
实测值:	56.35	6.85	25.19

制备例13

6,8-二丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下，向3-氨基-2-(2-氯乙基)-5,7-二丙基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(2.5g)的DMF(25ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油, 0.5g)，然后在室温下继续搅拌2小时，将反应混合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中，搅拌片刻，即有结晶析出。过滤收集结晶，再经二氯甲烷/己烷重结晶，得到无色结晶(1.08g, 61%)，熔点207 ~ 209 °C。

元素分析: $C_{13}H_{19}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	56.30	6.91	25.25
实测值:	56.32	6.88	25.27

制备例14

6,8-二丁基-1-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下，向5,7-二丁基-2-(2-氯乙基)-7-甲氨基-2H-吡

唑并[3,4-d] 咪啉-4,6(5H,7H)-二酮(5.8g)的DMF(60ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油,1.3g),然后在室温下继续搅拌2小时,将反应混合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中,搅拌片刻,即有结晶析出。过滤收集结晶,再经异丙醚/己烷重结晶,得到无色结晶(3.2g,61%),熔点119~121℃。

元素分析:	$C_{16}H_{25}N_5O_2$		
	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	60.17	7.89	21.93
实测值:	60.12	7.89	21.88

制备例15

8-丁基-6-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]咪啉-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下,向3-氨基-5-丁基-2-(2-氯乙基)-7-丙基-2H-吡唑并[3,4-d]咪啉-4,6(5H,7H)-二酮(2.0g)的DMF(25ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油,0.4g),然后在室温下继续搅拌2小时,将反应混合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中,搅拌片刻,即有结晶析出。过滤收集结晶,再经二氯甲烷/己烷重结晶,得到无色结晶(1.00g,56%),熔点148~150℃。

元素分析:	$C_{14}H_{21}N_5O_2$		
	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	57.71	7.26	24.05
实测值:	57.63	7.25	24.02

制备例16

8-丁基-6-戊基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]

嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下，向3-氨基-5-丁基-2-(2-氯乙基)-7-戊基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(2.0g)的DMF(25ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油, 0.5g),然后在室温下继续搅拌2小时,将反应混合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中,搅拌片刻,即有结晶析出。过滤收集结晶,再经二氯甲烷/己烷重结晶,得到无色结晶(810mg, 45%),熔点130 ~ 132 °C。

元素分析: $C_{16}H_{25}N_5O$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	60.17	7.89	21.93
实测值:	60.14	7.90	21.93

制备例17

6-异戊基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并5[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下,向3-氨基-2-(2-氯乙基)-7-异戊基-5-丙基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1.3g)的DMF(15ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油, 0.23g),然后在室温下继续搅拌4小时,将反应混合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中,搅拌片刻,即有结晶析出。过滤收集结晶,再经乙酸乙酯/己烷重结晶,得到无色结晶(0.87g, 75%),熔点185 ~ 187 °C。

元素分析: $C_{15}H_{23}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	59.00	7.59	22.93
实测值:	58.75	7.55	22.70

制备例18

6-烯丙基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下，向7-烯丙基-3-氨基-2-(2-氯乙基)-5-丙基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(0.85g)的DMF(10ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油, 0.17g)，然后在室温下继续搅拌3小时，将反应混合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中，搅拌片刻，即有结晶析出。过滤收集结晶，再经二氯甲烷/己烷重结晶，得到无色结晶(0.35g, 47%)，熔点174 ~ 175 °C。

元素分析: $C_{13}H_{17}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
--	-------	-------	-------

计算值:	56.72	6.22	25.44
------	-------	------	-------

实测值:	56.68	6.23	25.40
------	-------	------	-------

制备例19

6-庚基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下，向3-氨基-2-(2-氯乙基)-7-庚基-5-丙基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1.93g)的DMF(20ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油, 0.32g)，然后在室温下继续搅拌5小时，将反应混合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中，搅拌片刻，即有结晶析出。过滤收集结晶，再经乙酸乙酯/己烷重结晶，得到无色结晶(1.14g, 66%)，熔点133 ~ 134 °C。

元素分析: $C_{17}H_{27}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	61.24	8.16	21.00
实测值:	61.32	8.24	21.05

制备例20

6-己基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下，向3-氨基-2-(2-氯乙基)-7-己基-5-丙基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1.85g)的DMF(20ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油, 0.32g)，然后在室温下继续搅拌5小时，将反应混合物浓缩至干。剩余物倒入冰水中，搅拌片刻，即析出结晶。此结晶再经乙酸乙酯/己烷重结晶，得到无色结晶(0.99g, 60%)，熔点129 ~ 130 °C。

元素分析: $C_{16}H_{25}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	60.17	7.89	21.93
实测值:	60.19	7.93	21.94

制备例21

6-乙基-8-戊基-2,3-二氢-1H-咪唑并[5[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下，向3-氨基-2-(2-氯乙基)-7-乙基-5-戊基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(3.0g)的DMF(40ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油, 0.56g)，然后在室温下继续搅拌6小时，将反应混合物浓缩至干。剩余物倒入冰水中，搅拌片刻，即析出结晶。过滤收集此结晶，再经二氯甲烷/异丙醚重结晶，得到无色结晶(1.8g, 68%)，熔

点153 ~154 °C。

元素分析: $C_{14}H_{21}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	57.71	7.26	24.04
实测值:	57.83	7.34	24.05

制备例22

8-乙基-6-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下,向3-氨基-2-(2-氯乙基)-5-乙基-7-丙基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(2.4g)的DMF(40ml)溶液中分次加入氢化钠(60%油,0.49g),然后在室温下继续搅拌5小时,将反应混合物浓缩至干。剩余物倒入冰水中,搅拌片刻,即析出结晶。过滤收集此结晶,再经甲醇/乙酸乙酯重结晶,得到无色结晶(1.5g,69%),熔点183 ~184 °C。

元素分析: $C_{12}H_{17}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	54.74	6.51	26.60
实测值:	54.57	6.49	26.42

制备例23

6-丁基-8-乙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下,向3-氨基-7-丁基-2-(2-氯乙基)-5-乙基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(2.4g)的DMF(40ml)溶液中分次加入氢化钠(60%油,0.47g),然后在室温下继续搅拌4小时,将反应

混合物浓缩至干。剩余物倒入冰水中，搅拌片刻，即析出结晶。过滤收集此结晶，再经甲醇/乙酸乙酯/异丙醚重结晶，得到无色结晶(1.45g, 68%),熔点168 ~170 °C。

元素分析: $C_{13}H_{19}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	56.30	6.91	25.25
实测值:	56.34	6.96	25.29

制备例24

8-乙基-6-戊基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下，向3-氨基-2-(2-氯乙基)-5-乙基-7-戊基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1.6g)的DMF(20ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油, 0.3g),然后在室温下继续搅拌4小时，将反应混合物浓缩至干。剩余物倒入冰水中，搅拌片刻，即析出结晶。过滤收集此结晶，再经二氯甲烷/己烷重结晶，得到无色结晶(1.0g, 72%),熔点150 ~151 °C。

元素分析: $C_{14}H_{21}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	57.71	7.26	24.04
实测值:	57.72	7.32	23.97

制备例25

6-丁基-8-戊基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下，向3-氨基-7-丁基-2-(2-氯乙基)-5-戊基-2H-

吡唑并[3,4-d] 嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(3.5g)的DMF(80ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油,0.55g),然后在室温下继续搅拌5小时,将反应混合物浓缩至干。剩余物倒入冰水中,搅拌片刻,即析出结晶。过滤收集此结晶,再经二氯甲烷/己烷重结晶,得到无色结晶(2.30g,73%),熔点124~125℃。

元素分析: $C_{16}H_{25}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	60.17	7.89	21.93
实测值:	60.18	7.95	21.92

制备例26

8-戊基-6-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下,向3-氨基-2-(2-氯乙基)-5-戊基-7-丙基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(3.5g)的DMF(30ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油,0.55g),然后在室温下继续搅拌5小时,将反应混合物浓缩至干。剩余物倒入冰水中,搅拌片刻,即析出结晶。过滤收集此结晶,再经二氯甲烷/己烷重结晶,得到无色结晶(2.4g,77%),熔点156~157℃。

元素分析: $C_{15}H_{23}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	59.00	7.59	22.93
实测值:	58.93	7.61	22.80

制备例27

6-烯丙基-8-戊基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4

-d] 嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下，向7-烯丙基-3-氨基-2-(2-氯乙基)-5-戊基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(4.1g)的DMF(80ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油,0.6g),然后在室温下继续搅拌5小时,将反应混合物浓缩至干。剩余物倒入冰水中,搅拌片刻,即析出结晶。过滤收集此结晶,再经二氯甲烷/己烷重结晶,得到无色结晶(2.42g,66%),熔点145~146℃。

元素分析: $C_{15}H_{21}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	59.39	6.98	23.09
实测值:	59.44	7.00	23.18

制备例28

6-异丁基-8-戊基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下,向3-氨基-2-(2-氯乙基)-7-异丁基-5-戊基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(3.6g)的DMF(80ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油,0.55g),然后在室温下继续搅拌5小时,将反应混合物浓缩至干。剩余物倒入冰水中,搅拌片刻,即析出结晶。过滤收集此结晶,再经乙酸乙酯/己烷重结晶,得到无色结晶(2.36g,73%),熔点171~172℃。

元素分析: $C_{16}H_{25}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	60.17	7.89	21.93
实测值:	60.18	7.95	22.00

制备例29

6,8-二烯丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]咪啉-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下，向5,7-二烯丙基-3-氨基-2-(2-氯乙基)-2H-吡唑并[3,4-d]咪啉-4,6(5H,7H)-二酮(6.17g)的DMF(80ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油,1.2g),然后在室温下继续搅拌5小时,将反应混合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中,搅拌片刻,即析出结晶。过滤收集此结晶,再经二氯甲烷/己烷重结晶,得到无色结晶(3.6g,66%),熔点181~183℃。

元素分析: $C_{13}H_{15}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	57.13	5.53	25.63
实测值:	56.72	5.56	25.18

制备例30

6,8-二异丁基-1-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]咪啉-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下,向2-(2-氯乙基)-5,7-二异丁基-3-甲氨基-2H-吡唑并[3,4-d]咪啉-4,6(5H,7H)-二酮(0.7g)的DMF(10ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油,0.2g),然后在室温下继续搅拌2小时,将反应混合物浓缩至干。浓缩物倒入冰水中,搅拌片刻,即结晶析出。过滤收集此结晶,再经异丙醚重结晶,得到无色结晶(0.4g,64%),熔点109~111℃。

元素分析: $C_{16}H_{25}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	60.17	7.89	21.93
实测值:	60.14	7.90	21.95

制备例31

6-丁基-1-丁酰基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

6-丁基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮(1.2g)的丁酸酐(1.3ml)的吡啶(15ml)溶液在50~60℃搅拌15小时,将反应混合物浓缩至干。得糖浆状物,此糖浆状物经快速层析法(硅胶,氯仿)纯化,得到浅黄色糖浆状物,再经己烷/异丙醚结晶,得到无色结晶(0.6g,40%),熔点60~63℃。

元素分析: $C_{18}H_{27}N_5O_3$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	59.82	7.53	19.38
实测值:	59.57	7.54	19.35

制备例32

6-异丁基-1-丙酰基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

6-异丁基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮(1.2g)和丙酸酐(1.2ml)的吡啶(20ml)溶液在100℃搅拌44小时,将反应混合物浓缩至干,得糖浆状物。此糖浆状物经快速层析法纯化,再经二氯甲烷/己烷结晶,得到无色结晶(1.17g,98%),熔点118~120℃。

元素分析: $C_{17}H_{25}N_5O_3$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	58.77	7.25	20.16
实测值:	58.66	7.19	19.77

制备例33

1-丙酰基-6,8-二丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

6,8-二丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮(1.5g)和丁酸酐(1.6ml)的吡啶(20ml)溶液在100℃搅拌24小时,将反应混合物浓缩至干。得糖浆状物,此糖浆状物经快速层析法纯化,再经己烷结晶,得到无色结晶(1.2g,67%),熔点82~84℃。

元素分析: $C_{16}H_{23}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	57.64	6.95	21.01
实测值:	57.68	6.89	20.67

制备例34

1-丁酰基-6,8-二丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

6,8-二丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮(1.5g)和丁酸酐(1.6ml)的吡啶(20ml)溶液在100℃搅拌24小时,将反应混合物浓缩至干,得糖浆状物。此糖浆状物经快速层析法纯化,再经己烷结晶,得到无色结晶(0.82g,44%),熔点72~74℃。

元素分析: $C_{17}H_{25}N_5O_3$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	58.77	7.25	20.16
实测值:	58.99	7.21	19.84

制备例35

6,8-二烯丙基-1-丙酰基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

6,8-二烯丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮(1.0g)和丙酸酐(1.0ml)的吡啶(15ml)溶液在100℃搅拌43小时。然后将反应混合物浓缩至干,得糖浆状物。此糖浆状物经快速层析法纯化,再经二氯甲烷/异丙醚结晶,得到无色结晶(0.89g, 74%),熔点116~118℃。

元素分析: $C_{16}H_{19}N_5O_3$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	58.35	5.81	21.26
实测值:	57.97	5.82	20.97

制备例36

6-戊基-1-丙酰基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

6-戊基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮(1.5g)和丙酸酐(1.5ml)的吡啶(30ml)溶液在100℃搅拌24小时。然后将反应混合物浓缩至干得糖浆状物。此糖浆状物经快速层析法纯化,再经异丙醚/己烷结晶,得到无色结晶(1.16g, 65%),熔点99~100℃。

元素分析: $C_{18}H_{27}N_5O_3$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	59.82	7.53	19.38
实测值:	59.52	7.52	19.29

制备例37

6-烯丙基-1-丙酰基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

6-烯丙基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮(0.8g)和丙酸酐(1.0ml)的吡啶(15ml)溶液在100℃搅拌44小时。然后将反应混合物浓缩至干得糖浆状物。此糖浆状物经快速层析法纯化,再经异丙醚/己烷结晶,得到无色结晶(0.8g, 83%),熔点83~85℃。

元素分析: $C_{16}H_{21}N_5O_3$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	57.99	6.39	21.13
实测值:	57.82	6.39	21.14

制备例38

6,8-二丁基-1-丁酰基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

6,8-二丁基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮(0.94g)和丁酸酐(0.5ml)的吡啶(10ml)溶液在50~60℃搅拌15小时。然后将反应混合物浓缩至干得糖浆状物。此糖浆状物经快速层析法(硅胶,氯仿)纯化后得浅黄色糖浆状物,再经己烷/异丙醚结晶,得到无色结晶(0.45g, 39%),熔点83~86℃。

元素分析: $C_{19}H_{29}N_5O_3$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	60.78	7.78	18.65
实测值:	60.44	7.89	18.51

制备例39

1-乙酰基-6,8-二丁基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

6,8-二丁基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮(1.5g)和乙酸酐(1.4ml)的吡啶(20ml)溶液在50~60℃搅拌15小时。然后将反应混合物浓缩至干,并经快速层析法(硅胶,氯仿)纯化,得浅黄色糖浆状物,再经甲醇水溶液结晶,得到无色结晶(1.2g, 70%),熔点120~122℃。

元素分析: $C_{17}H_{25}N_5O_3$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	56.19	6.93	19.27
实测值:	55.94	6.92	19.37

制备例40

1-乙酰基-6-丁基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

6-丁基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮(1.0g)和乙酸酐(1.0ml)的吡啶(15ml)溶液在50~60℃搅拌15小时。然后将反应混合物浓缩至干得糖浆状物。此糖浆状物经快速层析法(硅胶,氯仿)纯化,得浅黄色糖浆状物,再经己烷/异丙醚结晶,得到无色结晶(0.79g, 69%),熔点98~100℃。

元素分析: $C_{18}H_{23}N_5O_3$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	57.64	6.95	21.01
实测值:	57.55	6.96	20.96

制备例41

6,8-二丁基-1-丙酰基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

6,8-二丁基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮(1.5g)和丙酸酐(0.9ml)的吡啶(20ml)溶液在50~60℃搅拌20小时。然后将反应混合物浓缩至干得糖浆状物。此糖浆状物经快速层析法(硅胶,氯仿)纯化后得浅黄色糖浆状物,再经己烷/异丙醚结晶,得到无色结晶(0.75g, 43%),熔点73~95℃。

元素分析: $C_{18}H_{23}N_5O_3$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	59.82	7.53	19.38
实测值:	59.72	7.61	19.36

制备例42

6,8-二丁基-1-甲氧基羰基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰冷却及搅拌下,向6,8-二丁基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮(1.5g)和三乙胺(2.0ml)在二噁烷(50ml)中的悬浮液中滴加氯甲酸酯(0.75ml),然后在室温下搅拌混合物5小时,再在50~60℃搅拌20小时。将反应混合物浓缩至干,并用氯仿萃取。氯仿层经水洗、干燥和浓缩后得糖浆状物。此糖浆状物再经快速层析法(硅胶,氯仿)纯化,得到无色结晶(0.8g, 45%),熔点138~

140 °C。

元素分析: $C_{17}H_{25}N_5O_4$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	56.19	6.93	19.27
实测值:	55.94	6.92	19.37

制备例43

6-丁基-8-丙基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

将碳酸钾(0.32g)加入6-丁基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮(0.6g)的DMF(12ml)溶液中,混合物在100 °C搅拌34小时。将此反应混合物浓缩至干,向浓缩物中加入二氯甲烷。并滤出除不溶物。滤液经浓缩得到糖浆状物,再用快速层析法(硅胶,氯仿)纯化,得到无色结晶。此结晶经二氯甲烷/己烷重结晶,得到浅黄色棱晶(0.29g, 49%),熔点235 ~ 236 °C。

元素分析: $C_{14}H_{19}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	58.12	6.62	24.20
实测值:	58.17	6.61	24.28

制备例44

6,8-二丙基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

将6,8-二甲基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1.6g)和过氧化苯甲酰(2.1g)的氯仿(50ml)溶液加热回流15小时。然后把反应混合浓缩至干,浓缩物溶于氯仿中,再用碳

酸钠水溶液洗涤。所得溶液经干燥并浓缩至干，浓缩物用快速层析法纯化。最后将结晶在二氯甲烷/己烷中重结晶，得到无色结晶(1.1g, 71 %),熔点243 ~ 245 °C。

元素分析: $C_{13}H_{17}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	56.72	6.22	25.44
实测值:	56.33	6.24	25.38

制备例45

6,8-二烯丙基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

将6,8-二烯甲基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(2.1g)和过氧化苯甲酰(2.8g)的氯仿(60ml)溶液加热回流15小时。然后把反应混合浓缩至干，浓缩物溶于氯仿中，再用碳酸钠水溶液洗涤。所得溶液经干燥并浓缩至干，浓缩物用快速层析法纯化得结晶。此结晶经乙醇水溶液重结晶，得到无色结晶(1.3g, 62 %),熔点235 ~ 239 °C。

元素分析: $C_{13}H_{13}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	57.56	4.83	25.82
实测值:	57.47	4.90	25.69

制备例46

6,8-二丁基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

将6,8-二丁基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]

嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1.9g)和过氧化苯甲酰(2.26g)的氯仿(50ml)溶液加热回流10小时。再将反应混合物浓缩至干，浓缩物溶于氯仿中，再用碳酸钠水溶液洗涤。所得溶液经干燥并浓缩至干，浓缩物用快速层析法纯化。所得结晶再经氯仿/异丙醚重结晶，得到无色结晶(1.2g, 64 %), 熔点200 ~ 202 °C。

元素分析: $C_{15}H_{21}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	59.39	6.98	23.09
实测值:	59.37	6.98	23.17

制备例47

6,8-二丁基-1-甲基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

将6,8-二丁基-1-甲基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1.5g)和过氧化苯甲酰(1.7g)的氯仿(50ml)溶液加热回流5小时。将反应混合物浓缩至干，浓缩物溶于氯仿中。所得溶液用碳酸钠水溶液洗涤，经干燥并浓缩至干，浓缩物用快速层析法纯化，得到结晶。此结晶经异丙醚重结晶后得到无色结晶(1.1g, 74 %), 熔点153 ~ 155 °C。

元素分析: $C_{16}H_{23}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	60.55	7.30	22.07
实测值:	60.58	7.33	22.19

制备例48

6-异丁基-8-丙基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,

9(6 H,8H)-二酮

将6-异丁基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1.3g)和过氧化苯甲酰(1.6g)的氯仿(40ml)溶液加热回流15小时。将反应混合物浓缩至干，浓缩物溶于氯仿中。所得溶液用碳酸钠水溶液洗涤，经干燥并浓缩至干。浓缩物用快速层析法纯化，得到结晶。此结晶经乙醇水溶液重结晶，得到无色结晶(0.8g, 63%)。熔点283 ~ 287 °C。

元素分析:	$C_{14}H_{19}N_5O_2$		
	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	58.12	6.62	24.20
实测值:	58.02	6.67	23.99

制备例49

6-烯丙基-8-丙基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7
9(6 H,8H)-二酮

6-烯丙基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1.5g)和过氧化苯甲酰(2.0g)的氯仿(50ml)溶液加热回流15小时。将反应混合物浓缩至干，浓缩物溶于氯仿中。所得溶液用碳酸钠水溶液洗涤，经干燥并浓缩至干。浓缩物用快速层析法纯化，得到结晶。此结晶经乙醇水溶液重结晶，得到无色结晶(1.0g, 70%)。熔点240 ~ 242 °C。

元素分析:	$C_{13}H_{15}N_5O_2$		
	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	57.13	5.53	25.63
实测值:	56.98	5.57	25.52

制备例50

6-戊基-8-丙基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

6-戊基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1.8g)和过氧化苯甲酰(2.1g)的氯仿(60ml)溶液加热回流15小时。将反应混合物浓缩至干，浓缩物溶于氯仿中。所得溶液用碳酸钠水溶液洗涤，经干燥并浓缩至干。浓缩物用快速层析法纯化，得到结晶。此结晶经乙醇水溶液重结晶，得到无色结晶(1.1g, 62%)，熔点223 ~ 224 °C。

元素分析: $C_{15}H_{21}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	59.39	6.98	23.09
实测值:	59.35	7.01	22.89

制备例51

2,3-二甲基-6,8-二丙基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

室温下将3-氨基-5,7-二丙基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1.0g)、3-氯-2-丁酮(1.2g)、碘化钾(0.7g)和碳酸钾(1.1g)在乙腈(40ml)中的混合物搅拌3天。反应混合物浓缩至干，向其中加入水，即析出结晶，经水洗涤并干燥，得结晶1.2g。此结晶在甲苯(30ml)中与催化量的对甲苯磺酸混合后加热回流14小时。此反应混合物冷却后得到结晶。过滤收集结晶，用少量苯洗涤，得到无色结晶(0.98g, 86%)，熔点294 ~ 295 °C。

元素分析: $C_{15}H_{21}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	59.39	6.98	23.09
实测值:	59.36	7.00	22.98

制备例52

2-戊基-6,8-二丙基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

室温下将3-氨基-5,7-二丙基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(2g)、苯甲酰甲基氯(1.5g)、碘化钾(1.6g)和碳酸钾(1.1g)在乙腈(80ml)中的混合物搅拌3天。反应混合物浓缩至干,向其中加入水,即析出结晶,经水洗涤并干燥,得结晶(2.4g)。将此结晶在甲苯(50ml)中与催化量的对甲苯磺酸混合后加热回流5小时,然后冷却,静置析出结晶。此结晶经DMF/乙酸乙酯重结晶,得到无色结晶(1.98g, 87%),熔点262 ~ 263 °C。

元素分析: $C_{19}H_{21}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	64.94	6.02	19.93
实测值:	64.65	6.07	20.06

制备例53

6-丁基-2-苯基-8-丙基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

将3-氨基-7-丁基-5-丙基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1.4g)、苯甲酰甲基氯(1.2g)和三乙胺(0.7g)的混合物置于加乙酮(40ml)中,于60°C搅拌4天。过滤反应混合物,滤液浓缩至干,浓缩物用硅胶层析法纯化,得无色结晶(0.94g)。将此结晶在甲苯(30ml)中与催化量的对

甲苯磺酸一起加热回流14小时。再将反应混合物浓缩至干，浓缩物用乙醇水溶液重结晶，得到无色针状结晶(0.79g, 41%), 熔点263 ~ 265 °C。

元素分析: $C_{20}H_{23}N_5O_2 \cdot 1/2 H_2O$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	64.15	6.45	18.70
实测值:	64.05	6.37	18.75

制备例54

6,8-二丁基-2-苯基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

将3-氨基-5,7-二丁基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(2g)、苯甲酰甲基溴(2.17g)和三乙胺(1.1g)在甲乙酮(60ml)中的混合物于50°C搅拌95小时。此反应混合物经过滤，滤液浓缩至干，浓缩物溶于甲苯(50ml)中。向其中加入催化量的对甲苯磺酸，加热回流14小时。将反应混合物浓缩至干，浓缩物用快速层析法纯化，得到粗结晶，再经乙醇水溶液重结晶后，得到无色结晶(0.74g, 27%), 熔点246 ~ 248 °C。

元素分析: $C_{21}H_{25}N_5O_2 \cdot 1/2 H_2O$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	64.93	6.75	18.03
实测值:	64.97	6.76	17.92

制备例55

6,8-二丁基-2-甲基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

3-氨基-5,7-二丁基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1g)、溴丙酮(0.6g)和三乙胺(0.4g)在甲乙酮(30ml)中的混合物于50°C搅拌68小

时。将此反应混合物过滤并浓缩至干，浓缩物用硅胶层析法纯化，得无色结晶0.88g。此结晶与含催化量对甲苯磺酸的甲苯(30ml)一起加热回流14小时。将反应混合物浓缩至干，浓缩物经乙醇水溶液重结晶，得到无色针状结晶(0.61g, 55%)，熔点268 ~ 270 °C。

元素分析: $C_{16}H_{23}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	60.55	7.30	22.07
实测值:	60.60	7.31	22.00

制备例56

2,3-二溴-6,8-二丁基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

室温下，向6,8-二丁基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮(1.0g)的乙酸(10ml)溶液中滴加溴(0.34ml)的乙酸(3ml)溶液。然后将混合物在室温下搅拌片刻，即析出结晶。用少量乙醇洗涤，得到无色结晶，熔点245 ~ 250 °C (分解)。

元素分析: $C_{15}H_{19}Br_2N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	39.07	4.15	15.19
实测值:	39.16	4.07	15.62

制备例57

6-丁基-8-丙基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-3,7,9(2H,6H,8H)-三酮

向7-丁基-3-羧基甲氨基-5-丙基吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1.0g)的二氯甲烷(25ml)溶液中加入亚硫酸氯(4ml)，然后加热回流

1.5 小时。将反应混合物浓缩至干，得粗结晶，再经二氯甲烷/异丙醚重结晶，得到无色结晶(0.8g, 85 %), 熔点258 ~ 259 °C。

元素分析: $C_{14}H_{19}N_5O_3$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	55.07	6.27	22.94
实测值:	54.97	6.12	23.00

制备例58

6-丁基-8-丙基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-2,7,9(3H,6H,8H)-三酮

室温下，将3-氨基-7-丁基-2-乙氧基羰基甲基-5-丙基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(1.85g)在含有金属钠(0.31g)的乙醇(35ml)中的溶液搅拌30分钟，然后将反应混合物浓缩至干。浓缩物溶于冰水中，再加1N HCl使其呈弱酸性。析出的结晶过滤收集，经二氯甲烷/乙醇重结晶，得到无色针状结晶(0.84g, 52%), 熔点266 ~ 269 °C。

元素分析: $C_{14}H_{19}N_5O_3$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	55.07	6.27	22.94
实测值:	54.99	6.23	22.82

制备例59

1-丁基-3-丙基-5,6,7,8-四氢嘧啶并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

在冰冷却及搅拌下，向3-氨基-7-丁基-2-(3-氯丙基)-5-丙基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(2.1g)的DMF(30ml)溶液中分

次加入氢氧化钠(60%油, 0.7g), 然后在室温下继续搅拌5小时。将反应混合物浓缩至干, 浓缩物加入冰水中, 搅拌片剂, 即析出结晶。将此结晶过滤收集, 再经乙醇水溶液重结晶, 得到无色结晶(0.6g, 32%), 熔点147~150℃。

元素分析: $C_{15}H_{23}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	59.00	7.59	22.93
实测值:	59.19	7.58	22.83

制备例60

1-丁基-5-甲基-3-丙基-5,6,7,8-四氢嘧啶并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

在冰冷却及搅拌下, 向7-丁基-2-(3-氯丙基)-3-甲氨基-5-丙基-2H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(2.0g)的DMF(30ml)溶液中分次加入氢氧化钠(60%油, 0.67g), 然后在室温下继续搅拌5小时。将反应混合物浓缩至干。浓缩物加入冰水中, 搅拌片剂, 即析出结晶。将此结晶过滤收集, 再经异丙醚重结晶, 得到无色结晶(1.55g, 90%), 熔点94~98℃

元素分析: $C_{16}H_{25}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	60.17	7.89	21.93
实测值:	60.19	7.89	21.95

制备例61

1-丁基-5-甲基-3-丙基-6,7,8,9-四氢-5H-嘧啶并[5',4':4,3]吡唑并[1,5-a][1,3]二氮杂萘-2,4(1H,3H)-二酮

在冰冷却及搅拌下，向7-丁基-2-(4-氯丁基)-3-甲氨基-5-丙基-2H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(2.0g)的DMF(30ml)溶液中分次加入氢化钠(60%油, 0.65g)，然后在室温下继续搅拌5小时。将反应混合物浓缩至干，浓缩物加入冰水中，用1N HCl调节至中性，再用氯仿萃取。氯仿层用水洗涤干燥并浓缩至干，得糖浆状物，此糖浆状物经快速层析法(硅胶·氯仿)纯化，得到结晶，再经异丙醚/己烷重结晶，得到无色结晶(1.2g, 67%)，熔点63~65℃。

元素分析: $C_{17}H_{27}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	61.24	8.16	21.00
实测值:	61.38	8.12	21.00

制备例62

6,8-二异丁基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡啶并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

在冰浴冷却及搅拌下，向2-(2-氯乙基)-6,8-二异丁基-2H-吡啶并[3,4-d]嘧啶(3.6g)的DMF(50ml)溶液中分次加入氢化钠(60%油, 0.64g)，然后在室温下继续搅拌3小时。将反应混合物浓缩至干，剩余物倒入冰水中，即出现结晶。此结晶经过滤。再经二氯甲烷/异丙醚重结晶，得到无色结晶(2.15g, 67%)，熔点244~245℃。

元素分析: $C_{15}H_{23}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	59.00	7.59	22.93
实测值:	58.74	7.47	22.75

制备例63

6,8-二异丁基-1-丙酰基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

将6,8-二异丁基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮(2g)和丙酸酐(2ml)的吡啶(20ml)溶液于50~60℃搅拌18小时。将反应混合物浓缩至干,得糖浆状物,然后用快速层析法(硅胶,己烷/乙酸乙酯)将其纯化,得浅黄色糖浆状物,再从正己烷中结晶,得到无色结晶(1.4g, 60%),熔点122~123℃。

元素分析: $C_{18}H_{27}N_5O_3$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	59.82	7.53	19.38
实测值:	59.68	7.48	19.18

制备例64

6,8-二异丁基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-7,9(6H,8H)-二酮

将6,8-二异丁基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6(5H,7H)-二酮(20g)和过氧化苯甲酰(1.6g)的氯仿(150ml)溶液加热回流16小时。将反应混合物浓缩至干,得到的剩余物溶于氯仿中,然后用碳酸钠水溶液洗涤。有机层经干燥并浓缩至干,得到的结晶再经二氯甲烷/乙酸乙酯重结晶,得无色结晶(9.1g, 46%),熔点310~311℃。

元素分析: $C_{15}H_{21}N_5O_2$

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	59.39	6.98	23.09
实测值:	59.24	6.92	22.80

药用制剂实例

当本发明的化合物 (I) 用于治疗慢性风湿性关节炎、腰痛、颈-肩-臂综合症、肝病或牛皮癣等疾病时, 可将它按下列配方制成片剂或胶囊剂。

1. 片剂

(1) 6-丁基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并-[3,4-d]噻啉-7,9(6H,8H)-二酮	10mg
(2) 乳糖	35mg
(3) 玉米淀粉	150mg
(4) 微晶纤维素	30mg
(5) 硬脂酸镁	5mg

	230mg

将(1)、(2)和(3)的全部与(4)的三分之二量、(5)的一半量混合并制成颗粒, 再将剩余的(4)和(5)加到颗粒中, 压成片剂。

2. 胶囊剂

(1) 6,8-二丁基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2,1:5,1]吡唑并-[3,4-d]噻啉-7,9(6H,8H)-二酮	10mg
(2) 乳糖	100mg
(3) 微晶纤维素	70mg
(4) 硬脂酸镁	10mg

	190mg

将(1)、(2)和(3)的全部与(4)的一半量混合并制成颗粒，然后将剩余的(4)加到颗粒中，再将混合物装入胶囊。

3. 软膏(a)

(1) 6-戊基-8-丙基-2,3-二氢-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]噻啉-7,9(6H,8H)-二酮	2.5g
(2) 聚乙二醇 400	70.0g
(3) 聚乙二醇 4000	27.5g

	100.0g

通过加热使(1)溶于(2)和(3)的混合物中，搅拌所得溶液使其逐渐冷却成软膏。

4. 软膏(b)

(1) 6,8-二丙基-1H-咪唑并[2',1':5,1]吡唑并[3,4-d]噻啉-7,9(6H,8H)-二酮	1.25g
(2) 白色软石蜡	98.75g

	100.00g

通过加热将(1)溶于(2)中，搅拌所得溶液，使其逐渐冷却成软膏。

实验例1

(1) 抗炎作用 (角叉菜胶水肿法)

用6只一组 Jcl: SD大白鼠(6周龄, 雄性), 按照Winter等人的方法 (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 111, 544 (1962)) 研究抗炎作用。按50mg/kg 口服试验药物1小时后, 给动物足跖皮下注射0.05ml 1%角叉菜胶的生理盐水溶液。3小时后, 测量后爪体积, 并与注射前比较。

由前后差别确定水肿程度。通过比较未给药组动物与给药组动物水肿程度的差别确定抑制率。结果见表1。

(2) 抗炎作用 (反向被动阿图斯反应)

应用6只一组 Jcl: SD大白鼠(7周龄, 雄性)。乙醚麻醉后剪去动物背部毛发, 向每只试验动物尾部静脉注射1ml 0.5% 卵清蛋白的生理盐水溶液, 然后在背部左右两边真皮注射0.1ml 兔抗卵清蛋白抗血清, 再在左边真皮注射0.1ml 生理盐水。3小时后, 给每只动物静脉注射1ml 1% 伊凡斯氏兰生理盐水。30分钟后, 将试验动物剥去表皮, 测量每个兰色斑点的面积(mm^2)。在注射卵清蛋白前1小时按12.5mg/kg 的剂量口服试验药物。比较试验组与对照组兰色斑点面积确定抑制率。结果见表1

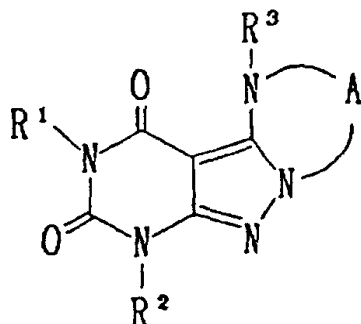
实验例2

止痛作用 (苯醌翻滚法)

用10只一组 Slc: ICR小白鼠(4周龄, 雄性), 按 Siegmund 等人的方法 (Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 95, 729 (1957)) 研究止痛作用。按50mg/kg 剂量口服试验药物, 30分钟后, 按每10g 体重0.1ml 的比例腹膜内注射0.02% 苯醌水溶液。记下注射后20分钟内动物翻滚的次数。比较未给药剂动物与给药组动物反应的次数确定翻滚抑制率。结果见表1。

表1

化合物 (I) 的止痛和抗炎作用



化合物 (I)					抑制率 (%)		
制 备 例	R ¹	R ²	R ³	A	反向被 动阿图 斯反应	角叉菜 胶水肿 法	苯醌翻 滚法
29	烯丙基	烯丙基	H	CH ₂ CH ₂	73***	79**	80**a)
45	烯丙基	烯丙基	H	CH=CH	74***	85***	87**
13	丙基	丙基	H	CH ₂ CH ₂	65**	97**	95***
44	丙基	丙基	H	CH=CH	91***	90**	96***
33	丙基	丙基	丙酰基	CH ₂ CH ₂	87**	87**	77**
18	丙基	烯丙基	H	CH ₂ CH ₂	87**	93**	90**
49	丙基	烯丙基	H	CH=CH	88***	80**	80***
43	丙基	丁基	H	CH=CH	90**	109**	89***
40	丙基	丁基	乙酰基	CH ₂ CH ₂	69**	82**	89***
48	丙基	异丁基	H	CH=CH	93***	95**	91**
6	丙基	戊基	H	CH ₂ CH ₂	71***	105**	96***
50	丙基	戊基	H	CH=CH	79**	78**	89***
17	丙基	异戊基	H	CH ₂ CH ₂	73**	83**	79**
46	丁基	丁基	H	CH=CH	70***	90***	96***
7	乙基	乙基	H	CH ₂ CH ₂	42**	99**	52**
10	丙基	乙基	H	CH ₂ CH ₂	36**	100**	87**
2	丙基	丁基	H	CH ₂ CH ₂	65***	103**	100***
3	丁基	丁基	H	CH ₂ CH ₂	68**	100**	98**
1	丙基	丁基	甲基	CH ₂ CH ₂	32*	70**	97***
23	丙基	丁基	乙酰基	CH ₂ CH ₂	69***	82**	89***

a) *: 统计学上有显著差异 ($p < 0.05$)

** : 统计学上有显著差异 ($p < 0.01$)

*** : 统计学上有显著差异 ($p < 0.001$)

实验例3

使用10只一组 B A L B/c小白鼠(7周龄, 雄性)。给每只小白鼠尾静脉注入加热致死的疮疱丙酸杆菌, 剂量为1mg/鼠。7天后, 给每只鼠静脉注射由肠炎沙门氏菌得到的 L P S (10 μg /鼠), 以便引起急性肝衰竭。通常, 注射了 L P S的鼠90% ~ 100% 在24小时内死亡。用此模型可以测试每个化合物。将表2 所示每个化合物 (I) 悬浮于5% 阿拉伯胶媒液中, 并在注射 L P S前1小时按0.3mg/kg的剂量给动物口服。48小时后测定小白鼠死亡数。对照组小白鼠在服用 L P S前1小时口服5% 阿拉伯胶媒液。结果见表2。

表2 表明, 化合物 (I) 明显地防止小白鼠死于急性肝衰竭。

表2

化合物 (I) 对由疮疱丙酸杆菌- L P S引起的急性肝衰竭的效果

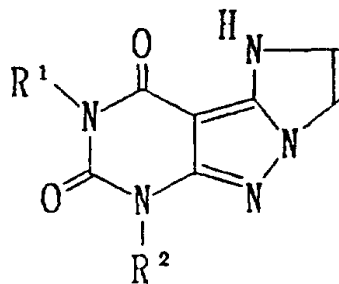


表3

制备例	小白鼠 (500mg/kg,口服)	大白鼠 (250mg/kg,口服)
13	0	0
40	0	0
