(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105837520 A
(43)申请公布日 2016.08.10

(21)申请号 201610182606.0
(22)申请日 2011.05.17
(30)优先权数据
61/345,224 2010.05.17 US
(62)分案原申请数据
201180035126.7 2011.05.17
(71)申请人 葛兰素集团有限公司
地址 英国米德尔塞克斯
(72)发明人 K.S.卡德维尔 C.F.克劳福德
S.H.戴维斯 C.E.韦德
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 曹立莉 牟科
(51)Int.Cl.
C07D 239/70(2006.01)
C07C 227/06(2006.01)
C07C 229/48(2006.01)

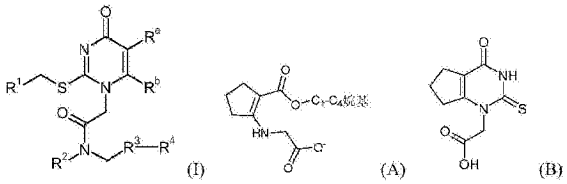
权利要求书2页 说明书10页

(54)发明名称

嘧啶酮化合物的制备方法

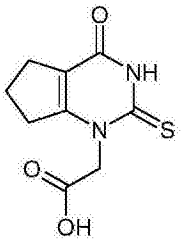
(57)摘要

本发明涉及制备式(I)化合物的中间体式(A)化合物和式(B)化合物及其制备方法,所述式(I)化合物用于治疗心血管疾病和炎性疾病,例如动脉粥样硬化。



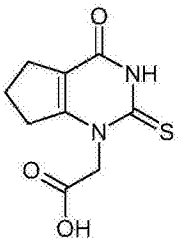
CN 105837520 A

1.式(B)化合物：



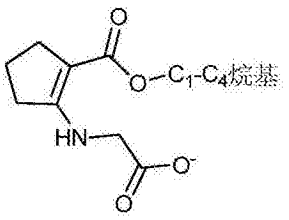
(B)。

2.制备式(B)化合物的方法：



(B);

包括通过用以下试剂处理所述式(A)化合物，环化所述式(A)化合物，以形成式(B)化合物，



(碱金属)$^{+}$ (A)

(i)硫氰酸盐和

a)卤代烷基硅烷和质子源，伴随加热，或

b)无水酸，伴随加热；或

(ii)三甲基硅烷基异硫氰酸酯，伴随加热。

3.权利要求2的方法，其中在所述式(A)化合物中，C_1-C_4烷基为甲基。

4.权利要求2或3的方法，其中在所述式(A)化合物中，所述碱金属为Na。

5.权利要求2的方法，其还包括制备所述式(A)化合物的步骤：用甘氨酸的碱金属盐处理2-氧代环戊烷甲酸C_1-C_4烷基酯，形成式(A)化合物。

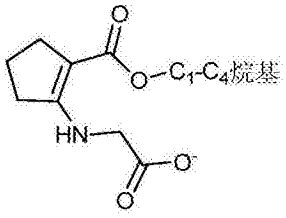
6.权利要求2的方法，其中所述式(A)化合物用硫氰酸盐和a)卤代烷基硅烷和质子源，伴随加热，或b)无水酸，伴随加热处理。

7.权利要求2的方法，其中所述式(A)化合物用硫氰酸盐和a)卤代烷基硅烷和质子源，伴随加热处理。

8.权利要求2的方法，其中用硫氰酸盐处理所述式(A)化合物后，用a)卤代烷基硅烷和质子源，伴随加热，或b)无水酸，伴随加热处理。

9.权利要求6-8中任一项的方法，其中所述硫氰酸盐为硫氰酸铵或碱金属硫氰酸盐。

10.式(A)化合物：

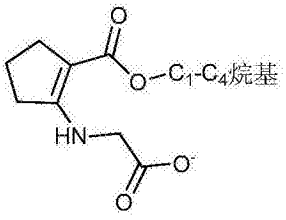


(碱金属)$^+$ (A)。

11.权利要求10的化合物,其中C_1-C_4烷基为甲基。

12.权利要求10或11的化合物,其中所述碱金属为Na。

13.制备式(A)化合物的方法:



(碱金属)$^+$ (A);

包括用甘氨酸的碱金属盐处理2-氧代环戊烷甲酸$C_{(1-4)}$烷基酯,形成式(A)化合物。

14.权利要求13的方法,其中C_1-C_4烷基为甲基。

15.权利要求13或14的方法,其中所述碱金属为Na。

嘧啶酮化合物的制备方法

[0001] 本申请是基于申请日为2011年05月17日，申请号为201180035126.7(国际申请号为PCT/US2011/036821)，发明名称为“嘧啶酮化合物的制备方法”的专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及制备一些嘧啶酮化合物的方法。

[0003] 发明背景

[0004] WO 01/60805(SmithKline Beecham plc)公开了一种新型嘧啶酮化合物，尤其在N1被取代的嘧啶酮化合物。

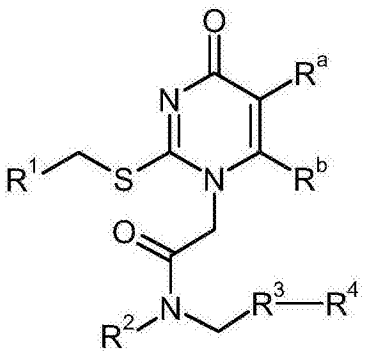
[0005] WO 01/60805公开的嘧啶酮化合物为酶脂蛋白相关的磷脂酶A_2(Lp-PLA_2)的抑制剂，并且预期其可用于治疗，尤其主要和次要地预防急性冠状动脉意外，例如动脉粥样硬化导致的急性冠状动脉意外，包括外周血管动脉粥样硬化和脑血管动脉粥样硬化。

[0006] 该嘧啶酮化合物的几种制备方法还公开在WO 01/60805中，尤其嘧啶酮核的烷基化。该方法通常得到中等产率，因为烷基化嘧啶酮核的选择性差。该化合物的制备还公开在WO 03/16287中。虽然该方法取得了提高的选择性，但是其通常得到中等产率，尤其在公开的区域选择性步骤中。

[0007] 本发明提供了迄今为止尚未公开的，用于制备一些WO 01/60805公开的嘧啶酮化合物的尤其有利的方法。

[0008] 发明概述

[0009] 在第一方面中，本发明提供制备式(I)化合物的方法：

[0010] 

(I)

[0011] 其中：

[0012] R^a和R^b连同它们所连接的嘧啶环碳原子形成环戊基环；

[0013] R^1为苯基，其未被取代或被1-3个氟基团取代；

[0014] R^2为被NR^5R^6取代的$C_{(1-3)}$烷基；或

[0015] R^2为Het-$C_{(0-2)}$烷基，其中Het为5-至7-元含N杂环，其中N可被$C_{(1-6)}$烷基取代；

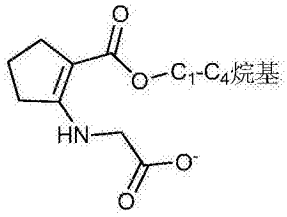
[0016] R^3为苯基；

[0017] R^4为苯基，其未被取代或被$C_{(1-6)}$烷基或单氟-至全氟-$C_{(1-4)}$烷基取代；且

[0018] R^5和R^6可相同或不同，为$C_{(1-6)}$烷基；

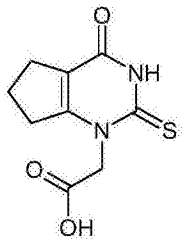
[0019] 所述方法包括进行一个或多个以下反应步骤：

[0020] (a)用甘氨酸的碱金属盐处理2-氧代环戊烷甲酸$C_{(1-4)}$烷基酯，形成式(A)化合物

[0021] 

(A)；

[0022] (b)通过用(i)或(ii)处理式(A)化合物，环化式(A)化合物，形成式(B)的六氢-1H-环戊二烯并[d]嘧啶-1-基)乙酸

[0023] 

(B)

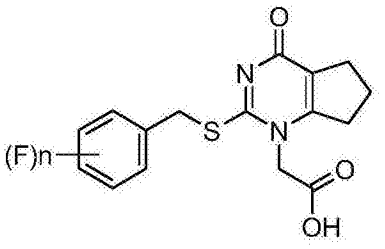
[0024] (i)硫氰酸盐和

[0025] a)卤代烷基硅烷和质子源(例如水或醇)，伴随加热，或

[0026] b)无水酸，伴随加热；或

[0027] (ii)三甲基硅烷基异硫氰酸酯，伴随加热；

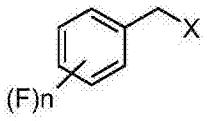
[0028] (c)通过在碱金属碱和/或碱金属碳酸盐的存在下，用硫代-烷基化试剂处理式(B)化合物，形成式(C)的硫代-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-环戊二烯并[d]嘧啶-1-基)乙酸

[0029] 

(C)

[0030] 其中n为0至3，

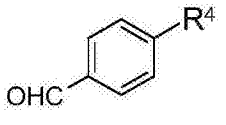
[0031] 所述硫代-烷基化试剂为式(D)苄基衍生物

[0032] 

(D)

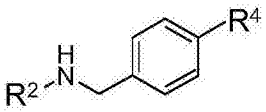
[0033] 其中n为0至3且X为离去基团；

[0034] (d)用胺、重金属催化剂和氢气处理式(E)醛

[0035] 

(E)

[0036] 形成式(F)仲胺

[0037] 

以及
(F)；

[0038] (e)通过用羰基二咪唑和式(F)仲胺处理式(C)化合物并且加热混合物，形成式(I)化合物。

[0039] 本发明的范围内还包括用于制备式(I)化合物的前述方法的几种中间体，以及制备所述中间体的方法，其包括一个或多个前述步骤。

[0040] 发明详述

[0041] 对于本发明的目的，$C_{(1-6)}$烷基(或者其可表示为(C_1-C_6)烷基，包括，例如，$C_{(1-4)}$烷基或C_1-C_4烷基)是指具有指定数目的碳原子的直链或支链烃基团。例如，本文所用的术语“$C_{(1-6)}$-烷基”是指具有至少1个且最多6个碳原子的烷基基团。该支链或直链烷基基团的实例包括，但不限于，甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基、正丁基、叔丁基、正戊基、异戊基和正己基，以及后3种正烷烃的支链类似物。

[0042] 卤是指氟、溴、氯或碘。当该部分位于烷基基团上时，可以存在1个或多个这四种卤基团的任一种，或它们的多种。

[0043] 当使用术语"单氟-至全氟-$C_{(1-4)}$烷基"时，其是指具有至少1个且最多4个碳原子的烷基基团，其在任一或所有碳上被至少1个氟基团取代，并且可以具有最多2n+1个氟基团，其中n为碳数。实例包括，但不限于，氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、五氟乙基、2-(三氟甲基)乙基和九氟-叔丁基。三氟甲基为尤其有用的基团，尤其当存在于R^4苯基环的4位时。

[0044] 对于R^1的苯基，如果其被氟取代，可以在环上的任何位置组合上存在1-3个氟基团于苯基环上。尤其有用的为4-氟苯基、3,4-二氟苯基、3,4,5-三氟苯基或2,3-二氟苯基基团，尤其更有用的为4-氟苯基、3,4,5-三氟苯基或2,3-二氟苯基基团。

[0045] 对于R^2，合适的5-至7-元含N杂环包括吡咯烷、哌啶和氮杂环庚烷。

[0046] C_{1-6}(例如C_{1-4})醇包括具有至少1个且最多6个碳的，并被1、2或3个-OH基团取代的支链或直链烷烃。实例包括，但不限于，甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、异丁醇、正丁醇、叔丁醇、正戊醇、异戊醇和正己醇，及其支链类似物。

[0047] 在一些实施方式中，所述方法根据以下说明进行。

[0048] 在步骤(a)中，2-氧代环戊烷甲酸烷基酯可市场上获得。甲酯尤其有用并容易获得。甘氨酸的碱金属盐可为钠盐、钾盐或锂盐，其可市场上获得或从甘氨酸和合适的碱(例如乙醇钠)原位制备。钠盐尤其有用。该反应在极性溶剂(例如低分子量醇(例如C_{1-4}醇，例如乙醇、甲醇，和/或异丙醇)水溶液、酰胺溶剂(例如N-甲基吡咯烷酮)或羧酸(例如乙酸)中进行。将反应混合物加热，例如，至50°-70℃达充足时间、通常短时间，例如几小时左右，然后通过常规方式后处理，以获得({2-[(甲基氧基)羰基]-1-环戊烯-1-基}氨基)甲基酯的碱金属盐或以原样溶液使用。

[0049] 对于制备式(B)的六氢-1H-环戊二烯并[d]嘧啶-1-基)乙酸的环化步骤(b)，将式(A)碱金属盐用以下两种方法中的任一方法处理：

[0050] (i)用硫氰酸盐例如硫氰酸铵或碱金属硫氰酸盐(例如硫氰酸钠或硫氰酸钾)，以及a)卤代烷基硅烷和质子源(例如水或醇(例如，C_{1-4}醇，包括例如，甲醇))，在合适的溶剂(例如酰胺溶剂(例如N-甲基吡咯烷酮)或羧酸(例如乙酸))中，在升高的温度(例如80°-120℃)处理充足的时间，通常几小时；或b)无水酸(无机或有机酸)，例如无水盐酸或甲磺酸，伴随加热(例如如上述(a))处理；或

[0051] (ii)用异硫氰酸三甲基硅烷基酯,伴随加热(例如如上述(i))处理。

[0052] 使用硫氰酸盐的方法是尤其合适的。在该方法中,用硫氰酸盐处理后,通常会用卤代烷基硅烷和质子源处理,或用无水酸处理,尽管这些试剂可以以任何顺序组合。通过任何环化方法,在加热混合物(通常为几小时)后,将其冷却,并通过常规方法分离和纯化产物。

[0053] 通过用硫代-烷基化试剂处理六氢-1H-环戊二烯并[d]嘧啶-1-基)乙酸制备式(C)硫醇[步骤(c)],所述硫代-烷基化试剂为未取代的或取代的式(D)苄基部分。式(D)可以具有任何合适的离去基团(X),其例如Cl、Br、I或-OSO_2R基团,其中R为烷基(例如,C_{1-6}烷基)、全氟烷基(例如三氟甲基)或芳香基团(例如苯基)。将酸(B)在合适的极性溶剂(例如水和低分子量醇)中搅拌,然后用有机或无机碱处理。例如,加入碱金属碱(例如NaOH或KOH)和/或碱金属碳酸盐(例如Na_2CO_3或K_2CO_3)。将该混合物维持或在低温度,例如20°-50℃加热,并加入苄基衍生物,继续加热合适的时间,通常几小时。通过常规方法回收产物;加入低分子量有机或无机酸(例如,甲酸、硫酸或磷酸)可以促进结晶。

[0054] 在步骤(d)中,需要用于形成式(I)中的酰胺基团的仲胺(F)由醛(E)制备,其通过在重金属催化剂(例如钯和氢气)的存在下,在合适的溶剂(例如芳香溶剂(例如甲苯)、酮溶剂(例如甲基异丁基酮)或乙酸烷基酯溶剂(例如乙酸异丙酯))中用合适的取代的胺处理所述醛进行。合适的胺为式$(C_{1-3})NR^5R^6$的亚烷基二胺,其中R^5和R^6如式(I)所限定,以及式Het-$C_{(0-2)}$烷基,其中Het为5-至7-元含N杂环,且其中N可被$C_{(1-6)}$烷基取代。当氢化完成时,通过常规方法回收产物(其可以留在溶液中使用)。

[0055] 最后一步,步骤(e)将典型地包括在非质子性溶剂中,用羰基二咪唑处理化合物(C),然后将混合物与胺(F)混合,并加热该混合物。因此,步骤(e)合适地如下进行:首先在合适的非质子性溶剂(例如芳香溶剂(例如甲苯),酮溶剂(例如甲基异丁基酮)或乙酸C_{1-6}烷基酯溶剂(例如乙酸异丙酯))中,用羰基二咪唑处理步骤(c)中制备的硫醇(C),并加热该溶液。或者,硫醇(C)可以以任何顺序与这些试剂混合。该步骤形成咪唑中间体,其不被分离,而是直接加入至步骤(d)中制备的仲胺(F)的溶液中。将该溶液加热至例如,80°-100℃左右,直至常规检测显示反应已经完成。通过常规方法分离产物。在另一个实施方式中,咪唑中间体可以被分离,用于与胺(F)的后续反应。已经发现在该步骤中组合使用羰基二咪唑和胺如所期望地降低或除去了硫醇(C)中残留的硫代-烷基化试剂(例如(D))(在一些实施方式中,低于1ppm(D))。在一些实施方式中,甲醇用作分离产物过程中的溶剂,并且可以提高产率和/或纯度。本发明包括式(I)化合物的甲醇溶剂合物,其在使用甲醇作为溶剂的分离中形成。

[0056] 在一方面中,本发明涉及新的式(A)化合物。在另一个方面中,本发明涉及制备式(A)化合物的方法,包括上述步骤(a)。

[0057] 在另一个方面中,本发明涉及新的式(B)化合物。在另一个方面中,本发明涉及制备式(B)化合物的方法,包括上述步骤(a)和(b)。

[0058] 在另一个方面中,本发明涉及制备式(C)化合物的方法,包括上述步骤(a)、(b)和(c)。

[0059] 在另一个方面中,本发明涉及制备式(I)化合物的方法,包括上述步骤(a)-(c)。

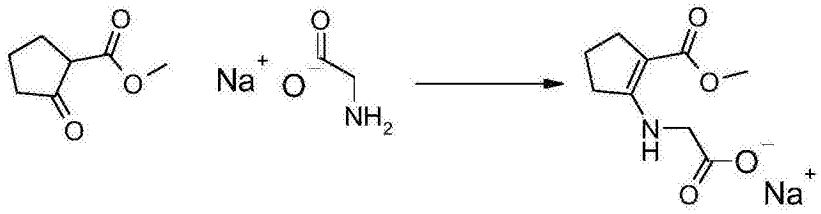
[0060] 在另一个方面中,本发明涉及制备式(I)化合物的方法,包括上述步骤(a)-(e)。

[0061] 本文参考的所有出版物(包括但不局限于公开的专利申请和专利)以其整体引入

作为参考。

实施例

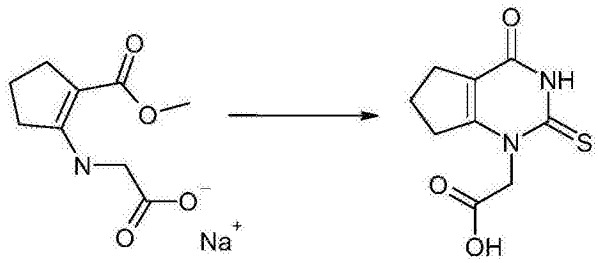
[0062] 实施例1:({2-[(甲基氧基)羰基]-1-环戊烯-1-基}氨基)乙酸钠的制备

[0063] 

[0064] 将甘氨酸钠盐(69.64g,1.02eq)和工业用甲醇化酒精("IMS")(变性乙醇级)(800mL)混合并搅拌。然后加入水(40mL)至该浆液中。然后加入氧代环戊酮甲酸甲酯(100g,1.00eq),并将浆液加热至60℃±3℃。2小时后,经40分钟将浆液冷却至20℃±3℃,陈化30分钟,然后过滤。将滤饼用工业用甲醇化酒精(2x200mL)洗涤,脱水(deliquored),然后在70℃减压下在烘箱中继续干燥,得到标题化合物,其为白色固体(139.8g,89%)。

[0065] ^{1}H NMR(d_4 MeOD)δ1.80(2H,五重峰),2.49(2H,t),2.56(2H,t),3.63(3H,s),3.75(2H,s)。

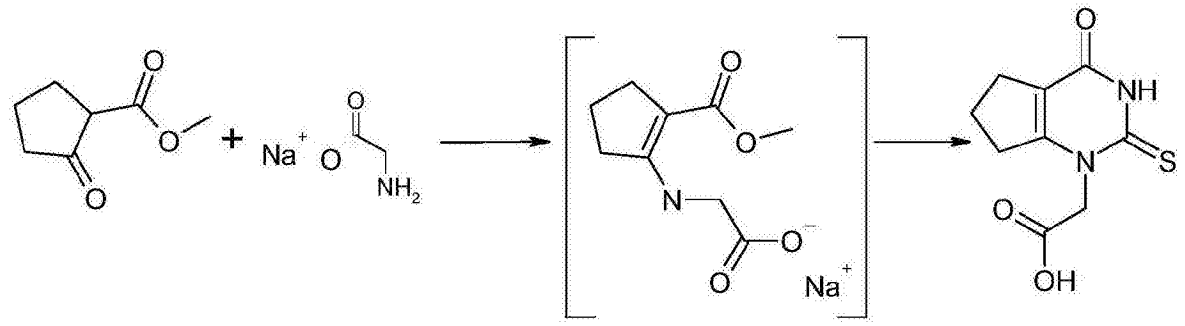
[0066] 实施例2:(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-环戊二烯并[d]嘧啶-1-基)乙酸的制备

[0067] 

[0068] 在氮气气氛下,将({2-[(甲基氧基)羰基]-1-环戊烯-1-基}氨基)乙酸钠(60g)和硫氰酸钠(26.6g)在N-甲基吡咯烷酮(240ml)和水(2.94ml)中搅拌。加入三甲基氯硅烷(73.8g),并将混合物加热至117±3℃。在此温度3小时后,将反应混合物冷却至90℃,并加入水(480ml)。将混合物冷却至2℃,并通过过滤分离产物。将其用水(2x120ml)然后用丙酮(2x60ml)洗涤,并在60℃减压下在烘箱中干燥,得到标题化合物,其为米色固体(50.69g,83%)。^{1}H NMR(d_6 DMSO)δ2.00(2H,五重峰),2.60(2H,t),2.87(2H,t),4.95(2H,宽s),12.57(1H,宽s),13.26(1H,宽s)。

[0069] 实施例3:制备(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-环戊二烯并[d]嘧啶-1-基)乙酸的另一方法

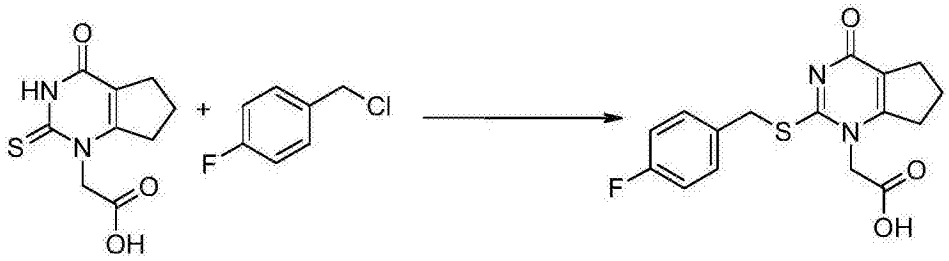
[0070]



[0071] 在氮气气氛下在60±3℃，经45分钟将2-氧代环戊烷甲酸甲酯(750g)加入搅拌的甘氨酸钠盐(528g)在N-甲基吡咯烷酮(4L)中的悬浮液中。将得到的酯用另一份N-甲基吡咯烷酮(1.3L)洗涤，并将混合物在此温度搅拌2小时。然后将混合物冷却至20±3℃，并加入硫氰酸钠(599g)。经45分钟加入三甲基氯硅烷(2.01kg)，并经45分钟将反应混合物用加热套加热至123℃的温度。在该加热期间，反应混合物变得粘稠，而且一些挥发物被蒸馏除去。该反应混合物的温度上升至117±3℃。将该反应温度维持3小时。将反应混合物冷却至90±3℃。加入水(10.5L)，并经4小时将悬浮液冷却至2±3℃，并且通过过滤收集产物。将产物用水(2x2.3L)洗涤两次，用丙酮(2x1.2L)洗涤两次，并在真空中在60℃干燥，得到标题化合物，其为米色固体(920g,77%)；^{1}H NMR(d_6 DMSO)δ2.00(2H,五重峰)，2.60(2H,t)，2.87(2H,t)，4.95(2H,宽s)，12.57(1H,宽s)，13.26(1H,宽s)。

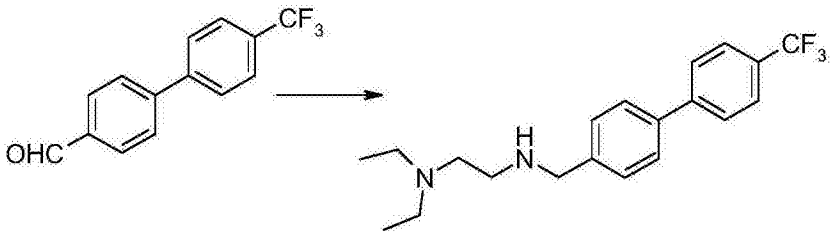
[0072] 实施例4：(2-{[(4-氟苯基)甲基]硫代}-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-环戊二烯并[d]嘧啶-1-基)乙酸的制备

[0073]



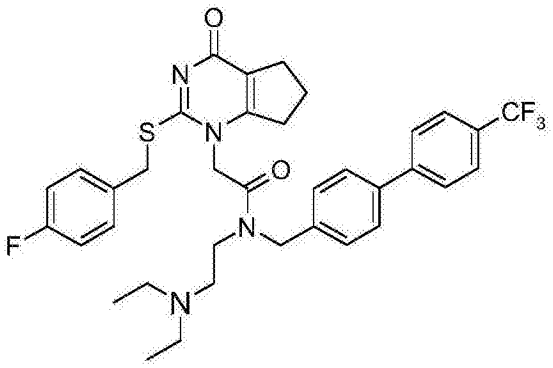
[0074] 将(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-环戊二烯并[d]嘧啶-1-基)乙酸(30.0g,1.0eq)在水(162mL)和异丙醇(30mL)的混合物中形成浆液。加入KOH溶液(50%水溶液，28.3g,1.90eq)，然后加入水洗液(15mL)，形成溶液。然后加入K_2CO_3(2.75g,0.15eq)，并将溶液加热至40±3℃。之后加入4-氟氯化苄(18.2g,0.95eq)，接着加入异丙醇洗液(18mL)，并将反应混合物在40±3℃搅拌，直至认为反应完成(约2.5小时)。将反应混合物冷却至20±3℃，并加入甲酸(3.1g,0.5eq)，使得产物在30分钟内结晶。经1小时加入第二批甲酸(10.4g,1.7eq)，并将浆液在20±3℃搅拌至少1小时。将浆液过滤，分离产物，将其用水(48mL)和异丙醇(12mL)的混合物洗涤两次，然后用异丙醇(60mL)洗涤，并在真空中在50℃干燥，得到标题化合物，其为米色固体(40.6g,92%)。1H NMR(d6 DMSO)δ1.95(2H,m)，2.57(2H,t)，2.85(2H,t)，4.4(2H,s)，4.7(2H,s)，7.15(2H,dd)，7.45(2H,dd)，～13.6(1H,vbrs)。

[0075] 实施例5：N,N-二乙基-N'-{[4'-(三氟甲基)-4-联苯基]甲基}-1,2-乙二胺的制备

[0076] 

[0077] 将4'-(三氟甲基)-4-联苯基甲醛(43.6kg,1.1eq.,见WO 01/60805)、N,N-二乙基乙二胺(21.2kg,1.15eq.)和5%钯/碳(Degussa E101 N/W,50%湿糊状物,1.7kg)在甲苯(138Kg)中的混合物在20±3℃和50psi下氢化完全。将反应混合物过滤,并用甲苯(2x36.7kg)洗涤催化剂层。将溶液用水(84.8kg)洗涤,并在减压下浓缩至大约85L。将该浓缩物不经进一步纯化直接用于下一步,实施例6。

[0078] 实施例6:N-[2-(二乙基氨基)乙基]-2-(2-{[(4-氟苯基)甲基]硫代}-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-环戊二烯并[d]嘧啶-1-基)-N-{[4'-(三氟甲基)-4-联苯基]甲基}乙酰胺的制备

[0079] 

[0080] 6a.在氮气下,将搅拌的羰基二咪唑(30.9kg,1.2eq.)在甲基异丁基酮(255kg)中的浆液加热至70±3℃。分批加入(2-{[(4-氟苯基)甲基]硫代}-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-环戊二烯并[d]嘧啶-1-基)乙酸(53.0kg),并将混合物在70±3℃搅拌,直至无起始物料剩余。

[0081] 6b.将来自6a的咪唑(imidazolide)中间体的悬浮液加入N,N-二乙基-N'-{[4'-(三氟甲基)-4-联苯基]甲基}-1,2-乙二胺(见实施例5)的溶液中,用甲基异丁基酮(43kg)冲洗。将混合物加热至92±3℃,直至确定完全转化为标题化合物。将反应混合物在减压下浓缩至大约240L,然后冷却至40至45℃,然后加入甲醇(105kg)。将溶液冷却至20至25℃,得到浆液,然后将其加热至50℃,并保持30分钟。将浆液以0.3℃/分钟冷却至2±3℃,并保持另外30分钟。通过过滤分离产物,并用冷甲醇(5±3℃,2x168kg)洗涤,然后在减压下在47±3℃干燥,得到标题化合物,中间级,其为近白色固体(97.4kg未校正甲醇;90.9kg校正甲醇,86%)。1H NMR(CDCl3,大约1.9:1旋转异构体混合物)δ0.99(6H,t),2.10(2H,m),2.50(4H,q),2.58/2.62(2H,2xt),2.70/2.82(2H,2xt),2.86(2H,t),3.28/3.58(2H,2xt),4.45/4.52(2H,2xs),4.68/4.70(2H,2xs),4.61/4.93(2H,s),6.95(2H,m),7.31(2H,d),7.31/7.37(2H,2xm),7.48/7.52(2H,d),7.65(2H,m),7.72(2H,m)。

[0082] 实施例7:制备(2-{[(4-氟苯基)甲基]硫代}-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H环戊二烯并[d]嘧啶-1-基)乙酸)的另一方法

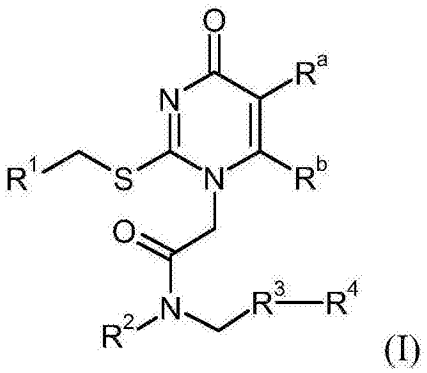
[0083] 将(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-环戊二烯并[d]嘧啶-1-基)乙酸

(20.0g,1.0eq)在水(112mL)和异丙醇(20mL)的混合物中形成浆液。加入NaOH溶液(50.9%水溶液,13.82g,1.99eq),然后加入水洗液(10mL),形成溶液。然后加入Na_2CO_3(1.50g,0.16eq),并将溶液加热至40±3℃。之后加入4-氟氯苄(13.4g,1.05eq),然后加入异丙醇洗液(12mL),并将反应混合物在40±3℃搅拌,直至认为反应完成(约2.5小时)。将反应混合物冷却至20±3℃,加入甲酸(2.4g,0.6eq),使得产物在30分钟内结晶。经1小时加入第二批甲酸(6.9g,1.7eq),并将浆液在20±3℃搅拌至少1小时。将浆液过滤,分离产物,将其用水(32mL)和异丙醇(8mL)的混合物洗涤两次,然后用异丙醇(40mL)洗涤,并在真空中在50℃干燥,得到标题化合物,其为米色固体(28.6g,97%th)。^{1}H NMR(d_6 DMSO)δ1.95(2H,m),2.57(2H,t),2.85(2H,t),4.4(2H,s),4.7(2H,s),7.15(2H,dd),7.45(2H,dd),~13.6(1H,vbrs)。

[0084] 给出这些实施例用于说明本发明,而非限制本发明。通过参考权利要求可以确定发明人保留的权利。

[0085] 综上所述,本发明涉及以下具体技术方案:

[0086] 1.制备式(I)化合物的方法:

[0087] 

(I)

[0088] 其中:

[0089] R^a和R^b连同它们所连接的嘧啶环碳原子一起形成环戊基环;

[0090] R^1为苯基,其未被取代或被1至3个氟基团取代;

[0091] R^2为被NR^5R^6取代的$C_{(1-3)}$烷基;或

[0092] R^2为Het-$C_{(0-2)}$烷基,其中Het为5-至7-元含N杂环,且其中N可以被$C_{(1-6)}$烷基取代;

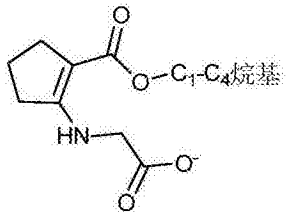
[0093] R^3为苯基;

[0094] R^4为苯基,其未被取代或被$C_{(1-6)}$烷基或单氟-至全氟-$C_{(1-4)}$烷基取代;且

[0095] R^5和R^6可相同或不同,为$C_{(1-6)}$烷基;

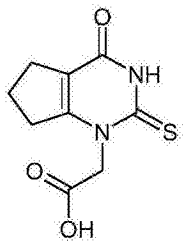
[0096] 所述方法包括进行一个或多个以下反应步骤:

[0097] (a)用甘氨酸的碱金属盐处理2-氧代环戊烷甲酸$C_{(1-4)}$烷基酯,形成式(A)化合物

[0098] 

(A);

[0099] (b)通过用以下试剂处理所述式(A)化合物,环化所述式(A)化合物,形成式(B)的(4-氧代-2-硫代-2,3,4,5,6,7-六氢-1H-环戊二烯并[d]嘧啶-1-基)乙酸

[0100] 

(B)

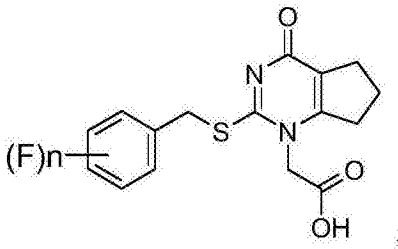
[0101] (i)硫氰酸盐和

[0102] a)卤代烷基硅烷和质子源,伴随加热,或

[0103] b)无水酸,伴随加热;或

[0104] (ii)三甲基硅烷基异硫氰酸酯,伴随加热;

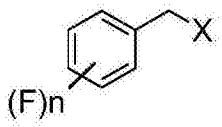
[0105] (c)通过在碱金属碱和/或碱金属碳酸盐的存在下,用硫代-烷基化试剂处理所述式(B)化合物,形成式(C)的硫代-4-氧代-4,5,6,7-四氢-1H-环戊二烯并[d]嘧啶-1-基)乙酸

[0106] 

(C)

[0107] 其中n为0至3,

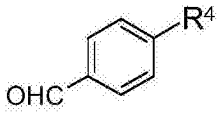
[0108] 所述硫代-烷基化试剂为式(D)的苄基衍生物

[0109] 

(D)

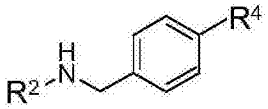
[0110] 其中n为0至3且X为离去基团;

[0111] (d)用胺、重金属催化剂和氢气处理式(E)的醛

[0112] 

(E)

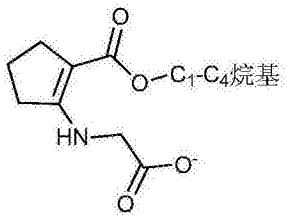
[0113] 形成式(F)的仲胺

[0114] 

以及 (F);

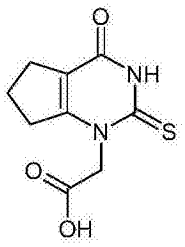
[0115] (e)通过用羰基二咪唑和式(F)的仲胺处理所述式(C)化合物并加热混合物,形成式(I)化合物。

[0116] 2.式(A)化合物:

[0117] 

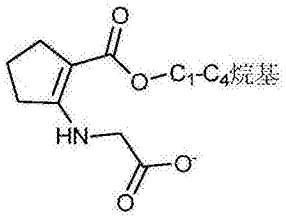
(A)。

[0118] 3.式(B)化合物：

[0119] 

(B)。

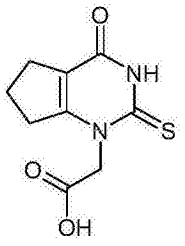
[0120] 4.制备式(A)化合物的方法：

[0121] 

(A);

[0122] 包括技术方案1所限定的步骤(a)。

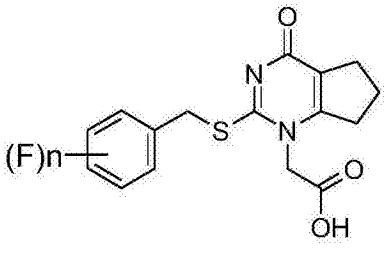
[0123] 5.制备式(B)化合物的方法：

[0124] 

(B);

[0125] 包括技术方案1所限定的步骤(a)和(b)。

[0126] 6.制备技术方案1所限定的式(C)化合物的方法：

[0127] 

(C);

[0128] 包括技术方案1所限定的步骤(a)、(b)和(c)。

[0129] 7.制备技术方案1所限定的式(I)化合物的方法，包括技术方案1所限定的各个步骤(a)-(c)。

[0130] 8.制备技术方案1所限定的式(I)化合物的方法，包括技术方案1所限定的各个步骤(a)-(e)。