



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I617563 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：102133212

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 09 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01) C07D239/46 (2006.01)

(30)優先權：2012/09/14 美國 61/701,250

(71)申請人：陶氏農業科學公司 (美國) DOW AGROSCIENCES LLC (US)
美國

(72)發明人：布蘭德 道格拉斯 C BLAND, DOUGLAS C. (US)；羅斯 葛雷 ROTH, GARY (US)；博特 克雷格 BOTT, CRAIG (US)；漢米爾頓 克里斯多弗 T HAMILTON, CHRISTOPHER T. (US)；紐曼 約瑟夫 NEUMAN, JOSEPH (US)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

WO 2011/149861A1

Bell et al., "Application of the tisler triazolopyrimidine cyclization to the synthesis of a crop protection agent and an intermediate", Organic Process Research & Development, 2006, 10 (6), pp 1167-1171.

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 20 頁

(54)名稱

用於由 4-氯-2,5-二甲氧基嘧啶製備 2-胺基-5,8-二甲氧基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 嘧啶的方法

PROCESS FOR THE PREPARATION OF 2-AMINO-5,8-DIMETHOXY[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PYRIMIDINE FROM 4-CHLORO-2,5-DIMETHOXYPYRIMIDINE

(57)摘要

本發明係有關於使用一可避免胼及鹵化氫之方法由 4-氯-2,5-二甲氧基嘧啶製備 2-胺基-5,8-二甲氧基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 嘧啶的技術。

2-Amino-5,8-dialkoxy[1,2,4]-triazolo[1,5-c]pyrimidines are manufactured from 4-chloro-2,5-dialkoxyprymidines in a process that avoids hydrazine and cyanogen halide.

發明專利說明書

(本說明書格式、順序、請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於由4-氯-2,5-二甲氧基嘧啶製備2-胺基-5,8-二甲氧基
[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶的方法
PROCESS FOR THE PREPARATION OF 2-AMINO-5,8-
DIMETHOXY[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-*c*]PYRIMIDINE
FROM 4-CHLORO-2,5-DIMETHOXYPYRIMIDINE

【技術領域】

背景

[0001]文中提供用於由4-氯-2,5-二甲氧基嘧啶製備2-胺基-5,8-二甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶的方法。

【先前技術】

[0002]美國專利6,005,108揭示某些經取代之2-胺基-5,8-二甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶化合物及其等作為用於製備磺醯胺除草劑之中間產物的用途。2-胺基-5,8-二甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶為一用於製備平速爛(penoxsulam)的有用中間產物。*Monatsh. Chem.* **1983**, 114, 789描述某些(胺基)碳硫基胺基甲酸酯的製法，其繼而可以與羥基胺反應且接著進行環化反應以形成[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶2-胺。WO 2009/047514 A1描述某些(胺基)碳硫基胺基甲酸酯的製法，其繼而可以與羥基胺反應且接著進行環化反應以形成嘧啶取代的[1,2,4]三唑并[1,5-*a*]嘧啶2-胺。

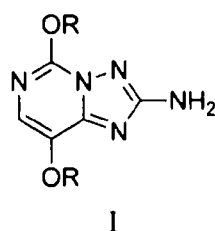
[0003]美國專利6,362,335 B2描述使用一兼涉及胼與鹵化氰之多步驟方法由2,4-二氯-5-甲氧基嘧啶或4-氯-2,5-二

甲氧基嘧啶製備2-胺基-5,8-二甲氧基[1,2,4]-三唑并[1,5-*c*]嘧啶的技術。胼會產生嚴重的爆炸危險且在消化、吸入、及皮膚吸附時會中毒。其被分類為致癌劑且在空氣中具有0.1ppm之臨限值(TLV)。鹵化氰具高刺激性且很毒。最好藉一可避免胼及鹵化氰的製造方法以高產率有效率地製備2-胺基-5,8-二烷氧基[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶。

【發明內容】

概要

[0004]文中提供用於由4-氯-2,5-二烷氧基嘧啶製備2-胺基-5,8-二烷氧基[1,2,4]-三唑并[1,5-*c*]嘧啶的方法。更詳細地，文中提供用於製備下式(I)2-胺基-5,8-二烷氧基[1,2,4]-三唑并[1,5-*c*]嘧啶的方法，

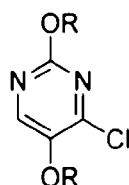


其中

R 代表 C₁-C₄ 烷基

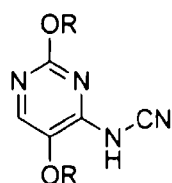
其包含：

i)在一極性非質子性溶劑內使用氰胺之鹽接觸下式4-氯-2,5-二烷氧基嘧啶



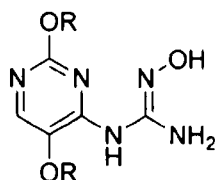
其中R如先前所定義

以得到下式2,5-二烷氧基-4-氰基胺基嘧啶



其中R如先前所定義；

ii)在一鹼存在下，使用呈游離態鹼之羥基胺、或羥基胺鹽接觸該2,5-二烷氧基-4-氰基胺基嘧啶以得到下式2,5-二烷氧基-4-羥基胍基嘧啶



其中R如先前所定義；及

iii)藉經一氯甲酸烷酯處理而環化該2,5-二烷氧基-4-羥基胍基嘧啶以得到該2-胺基-5,8-二烷氧基[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]-嘧啶(I)。

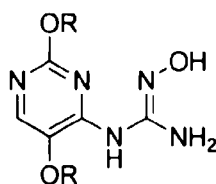
[0005]在本發明之另一實施例中，可藉不需要離析該2,5-二烷氧基-4-羥基胍基嘧啶的情況下合併步驟ii)及iii)而使該2,5-二烷氧基-4-氰基胺基嘧啶轉化成對應2-胺基-5,8-二烷氧基[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]-嘧啶。

[0006]本發明之另一實施例包含下式2,5-二烷氧基-4-氰基胺基嘧啶



其中R代表C₁-C₄烷基。

[0007]本發明之另一實施例包含下式2,5-二烷氧基-4-羥基胍基嘧啶



其中R代表C₁-C₄烷基。

該物質可以呈一對幾何異構物(E及Z)、以及呈各種互變異構形式存在。

【圖式簡單說明】

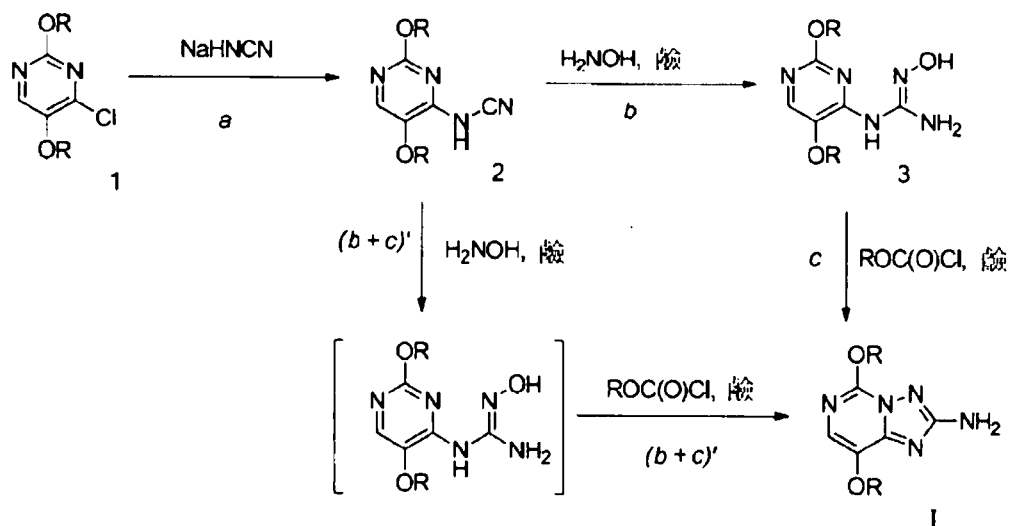
(無)

【實施方式】

詳細說明

[0008]如文中使用之該名詞烷基及衍生名詞，諸如烷氧基，係指直鏈或分支鏈基團。典型的烷基為甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1,1-二甲基乙基及1-甲基丙基。通常較佳為甲基及乙基。

[0009]本發明係有關於由4-氯-2,5-二烷氧基嘧啶製備2-胺基-5,8-二烷氧基[1,2,4]-三唑并[1,5-c]嘧啶的方法。



[0010] 該第一步驟(a)係有關於使4-氯-2,5-二烷氧基嘧啶(1)(其中R代表C₁-C₄烷基)轉化成2,5-二烷氧基-4-氰基胺基嘧啶(2)的步驟。其係在一極性非質子性溶劑內使用至少一當量之氰胺鹽來進行。在某些實施例中，係使用1至約2.5莫耳當量之該氰胺鹽。在某些實施例中，該氰胺鹽為鹼金屬鹽，諸如鈉或鉀；或鹼土金屬鹽，諸如鎂或鈣。在某些實施例中，該鹽為氰胺氫鈉。代表性極性非質子性溶劑包括乙腈及醯胺，諸如N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)。亦可在額外稀釋劑(諸如冠狀醚及乙二醇醚)存在下進行該反應，其限制條件為彼等稀釋劑並不會干擾該所欲反應且對於該等反應不具化學反應性。於一自約0至約60℃的溫度下，使該4-氯-2,5-二烷氧基嘧啶與該氰胺鹽反應。該產物係藉習知技術而離析，諸如藉一沉澱或晶化的材料之過濾。

[0011] 在某些實施例中，係使氰胺氫鈉懸浮在NMP內，然後經合適數量之4-氯-2,5-二甲氧基嘧啶處置。加熱後，冷卻該反應混合物並經酸中和以沉澱2,5-二甲氧基-4-氰基胺基嘧啶，接著藉過濾而收集並乾燥。

[0012]該第二步驟(b)係有關於使該2,5-二烷氧基-4-氰基胺基嘧啶(2)轉化成該2,5-二烷氧基-4-羥基胍基嘧啶(3)的步驟。其係在一極性溶劑內使用至少一當量之呈游離態鹼的羥基胺、或一羥基胺、以及一鹼，諸如碳酸鈉或碳酸鉀、氫氧化鈉或氫氧化鉀或三烷基胺來進行。在某些實施例中，係使用三烷基胺(諸如三乙胺)作為輔助鹼。在某些實施例中，係在本反應內係使用2當量之羥基胺及鹼。在某些實施例中，係使該等反應物懸浮在一極性溶劑內且係於一自約0至約80°C之溫度下攪拌該混合物。該極性溶劑可具質子性或非質子性。代表性質子性極性溶劑包括醇，諸如甲醇，且代表性非質子性極性溶劑包括酯或腈，諸如乙酸乙酯或乙腈。冷卻該產物混合物並經水處理，且藉習知技術而離析該2,5-二烷氧基-4-羥基胍基嘧啶，諸如藉過濾而收集並進行乾燥。該物質可以呈E/Z異構性混合物及/或各種互變異構形式存在。

[0013]在某些實施例中，係在該極性溶劑內使2,5-二甲氧基-4-氰基胺基嘧啶及該羥基胺鹽漿體化並添加三乙胺。於約45°C下攪拌該反應混合物，費時數小時，經水處理且藉過濾而收集該2,5-二甲氧基-4-羥基胍基嘧啶並乾燥。

[0014]該第三步驟(c)係有關於使該2,5-二烷氧基-4-羥基胍基嘧啶(3)轉化成該2-胺基-5,8-二烷氧基[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶(I)的步驟。其係在一極性非質子性溶劑內使用至少一當量之氯甲酸C₁-C₄烷酯及一鹼(諸如碳酸鈉或碳酸鉀、氫氧化鈉或氫氧化鉀或三烷基胺)來進行。在某些實施

例中，係使用三烷基胺(諸如三乙胺)作為該等輔助鹼。在某些實施例中，係使用氯甲酸甲酯。在某些實施例中，係在本反應內使用2當量氯甲酸烷酯及鹼。在某些實施例中，係使該等反應物懸浮在該極性非質子性溶劑內且於一自約45至約110°C之溫度下攪拌該混合物。代表性極性非質子性溶劑包括酯或腈，諸如乙酸乙酯或乙腈。冷卻該產物混合物並經水處理，且藉習知技術而離析該2-胺基-5,8-二烷氧基[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶(I)，諸如藉過濾而收集並進行乾燥。

[0015]在某些實施例中，係在該極性溶劑內使2,5-二甲氧基-4-羥基胍基嘧啶及氯甲酸甲酯漿體化並添加三乙胺。於約80°C下攪拌該反應混合物，費時數小時，經水處理且藉過濾而收集該2-胺基-5,8-二甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶並乾燥。

[0016]在某些實施例中，係合併步驟b及c，且並未進行該2,5-二烷氧基-4-羥基胍基嘧啶(b+c)'之離析。當合併步驟b及c時，必需在一極性非質子性溶劑(諸如乙酸乙酯或乙腈)內進行該反應。

[0017]在某些實施例中，係在乙腈內使2,5-二甲氧基-4-氰基胺基嘧啶及羥基胺鹽酸鹽漿體化並添加三乙胺。於約45°C下攪拌該反應混合物，費時數小時並冷卻至約5°C。在外部冷卻下，先後添加另一當量之三乙胺、及氯甲酸甲酯。於環境溫度下短暫攪拌後，於回流下攪拌該反應混合物，直到完全為止並經水處理。藉過濾而收集該固體2-胺基

-5,8-二甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶並乾燥。

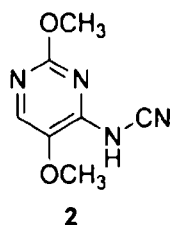
[0018] 提供以下實例以闡明本發明。

實例

[0019] 所述實施例及以下實例係用於闡明且並無意限制申請專利的範圍。只要不違背所主張之標的之精神及範圍，一般技術者可知文中所述該等組成物的其它修飾、用途、或組合。

[0020] 實例1：2,5-二甲氧基-4-氰基氨基嘧啶(2)之製法

步驟*a*：

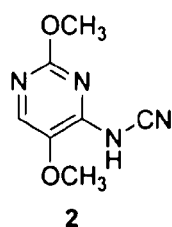


以一份的形式相繼添加7.8克(g)(121.53毫莫耳(mmol)) 氰胺氫鈉及34.2克*N*-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)至100毫升(mL) 三頸圓底燒瓶內，並在一環境溫度水浴內冷卻該漿體混合物。以一份的形式添加10.0克(54.99毫莫耳)96% 4-氯-2,5-二甲氧基嘧啶(1；CDMP)至本混合物。於環境溫度(<20℃) 下允許該混合物經攪拌。經65小時(h)後，以一份的形式添加3.55克(59.11毫莫耳)冰醋酸且使該內罐溫自18℃上升至23℃。用吸管將本反應漿體吸至87.1克碎冰上並允許該冰熔化。添加10.3克氯化鈉至本混合物。允許該混合物靜置至到碎冰完全熔化為止。一旦熔化，吸濾該冷漿體且先後以一10毫升份量之水及兩20毫升份量之水清洗該濾餅。離

析該濕餅以得到9.39克(藉使用乙酸苯酯而進行NMR檢
定,測得80.2%純度)之如淺黃色固體的2,5-二甲氧基-4-氰基
胺基嘧啶(**2**),熔點164-171°C,產率76%; ^1H NMR (DMSO- d_6 ,
400 MHz) δ 3.72 (s, 3H)、3.94 (s, 3H)、7.46 (s, 1H)、12.48(br s,
~1H); ^{13}C NMR (DMSO, 100 MHz) δ 55.21、56.60、116.20、
121.8(br s)、138.9、153.9、162.6(br s)。

[0021] 實例2: 2,5-甲氧基-4-氰基胺基嘧啶(**2**)的製法

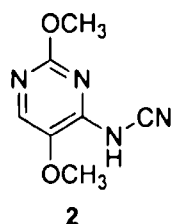
步驟a:



以一份的形式相繼添加7.8克(g)(121.53毫莫耳(mmol))
氰胺氫鈉及34.2克*N*-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)至100毫升(mL)
三頸圓底燒瓶內,並在一環境溫度水浴內冷卻該漿體混合
物。以一份的形式添加10.0克(54.99毫莫耳)96% 4-氯-2,5-
二甲氧基嘧啶(**1**; CDMP)至本混合物。於環境溫度(<20°C)
下允許該混合物經攪拌。經48小時(h)後,以一份的形式添
加3.78克(62.95毫莫耳)冰醋酸且使該內罐溫自19°C上升至
23°C。用吸管將本反應漿體吸至85克碎冰上並允許該冰熔
化。添加10克氯化鈉至本混合物。允許該混合物靜置16分
鐘(min)。一旦熔化,吸濾該冷漿體且先後以兩20毫升份量
之水及一10毫升份量之水清洗液清洗該濾餅。將該濕餅轉
移至乾燥皿並允許其風乾48小時以得到6.78克(藉使用乙酸

苯酯而進行NMR檢定，測得98.8%純度)之如淺黃色固體的2,5-二甲氧基-4-氰基胺基嘧啶(2)，產率為68%。¹H及¹³C NMR光譜與實例1所報告的彼等相同。

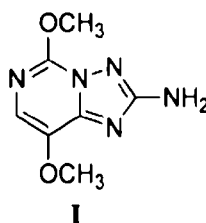
[0022] 實例3：2,5-二甲氧基-4-氰基胺基嘧啶(2)的製法
步驟a：



於環境溫度下，使4-氰-2,5-二甲氧基嘧啶(CDMP；15克，0.086莫耳)溶解在*N*-甲基-2-吡咯啉酮(NMP；62.5克)內。添加全部的氰胺氫鈉(12.1克，2.2當量)，且在攪拌下使該混合物加熱至50℃，費時2.5小時。使所形成的漿體冷卻至25℃，且添加150毫升水。一滴滴添加濃鹽酸，直到達到5.5之pH為止。過濾該濃稠漿體並經10毫升水清洗兩次以得到如白色固體之2,5-二甲氧基-4-氰基胺基嘧啶(2)(11.83克，76%產率)。

[0023] 實例4：2-胺基-5,8-二甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶的(I)的製法

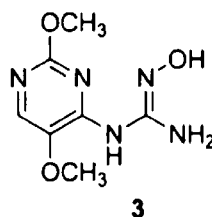
步驟(b+c)：



添加1.11克(5.55毫莫耳)90重量%之2,5-二甲氧基-4-氰基胺基嘧啶(2)、463毫克(6.66毫莫耳)羥基胺鹽酸鹽、及9.8克乙腈至25毫升三頸圓底燒瓶內。以一份量的形式添加681毫克(6.72毫莫耳)三乙胺至本混合物。將該反應混合物加熱至一溫和回流($\sim 45^{\circ}\text{C}$)，費時2小時。使該反應混合物在一冰水浴內冷卻至約 5.8°C ，於此時，再以一份量的形式添加716毫克(7.08毫莫耳)三乙胺。以一份量的形式添加662毫克(7.01毫莫耳)氯甲酸甲酯至本混合物，於此時使該內反應溫度自 5.8°C 上升至 12.1°C 。移除該冰水浴，且先後於環境溫度及回流($\sim 76^{\circ}\text{C}$)下攪拌該混合物，費時1小時及約3小時。使該反應混合物冷卻至環境溫度且再添加100微升三乙胺以將該反應pH調整至約7-8。添加11.3克水至本混合物；將該混合物轉移至100毫升圓底燒瓶內；且於60毫米Hg及 30°C 下真空移除該乙腈。然後在一中度玻璃熔料上吸濾該水性漿體並使用 ~ 2 克水轉移得自該燒瓶之殘留物。該濾餅去水後，使另外之1克代換水清洗液通過該濾餅。吸濾後，風乾該濾餅，費時30分鐘，在一氮襯墊上允許該混合物乾燥一夜。其可自起始物質2,5-二甲氧基-4-氰基胺基嘧啶(2)得到588毫克(藉液相層析法(LC)分析而測得 $\sim 97\%$)如淺黃色固體之2-胺基-5,8-二甲氧基[1,2,4]-三唑并[1,5-*c*]嘧啶(I)，產率為52.8%。 ^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz) δ 3.90 (s, 3H)、4.06 (s, 3H)、6.28 (br s, 2H)、7.48 (s, 1H)； ^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz) δ 55.37、57.04、123.07、138.60、143.73、148.50、166.02。

[0024] 實例5：2,5-二甲氧基-4-羥基胍基嘧啶(3)的製法

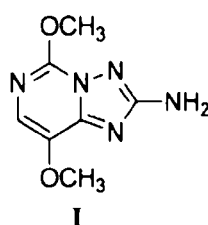
步驟*b*：



使2,5-二甲氧基-4-羥基胍基嘧啶(CDMP; 2; 10克, 0.055莫耳)及羥基胺鹽酸鹽(5.09克, 1.33當量)分散在甲醇(60毫升)。添加三乙胺(7.59克, 1.36當量)且在攪拌下將該漿體加熱至45°C。於45°C下經3小時後, 使該漿體冷卻至室溫且添加60毫升水, 繼而進行一20分鐘浸提期。過濾該漿體且將該固體乾燥至恆重以得到如淺黃褐色固體之2,5-二甲氧基-4-羥基胍基嘧啶(3)(8.70克, 74%)。熔點159-168°C (dec); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 3.78 (s, 3H)、3.82 (br s, 3H)、6.58 (br s, 2H)、7.85 (s, 1H)、8.66 (br s, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ 54.01、56.78、136.51 (br s)、138.20、150.50 (br s)、153.42 (br s)、157.69。

[0025] 實例6：2-氨基-5,8-二甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶(I)的製法

步驟*c*：



使2,5-二甲氧基-4-羥基胍基嘧啶3(6克, 0.028莫耳)分

散在乙酸乙酯(24克)內。添加氨甲酸乙酯3.7克，0.034莫耳)至該漿體，繼而立即添加三乙胺(3.4克，0.034莫耳)。使該漿體溫度上升至48℃且進一步以外施熱調整至78℃。該漿體之黏度減少且當該漿體經加熱時，該等固體自白色變成乳黃色。轉化成I的步驟緩慢，因此於3小時刻度下添加水(20克)。水添加並未增加反應的速率，但是經9小時後，藉LC分析而顯示，該漿體含有84.4%產物I。使該混合物冷卻至22℃，過濾，且以水(15克)清洗該濕餅。進行乾燥以得到該如乳黃色固體(3.57克)之2-胺基-5,8-二甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶(I)，藉LC面積%而表示，其純度為91.9%。以3為基準，該產率為60%。

【符號說明】

(無)

發明摘要

※ 申請案號：102133212

※ 申請日：102/09/13

※IPC 分類：C07D 487/04 (2006.01)
C07D 239/46 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於由4-氯-2,5-二甲氧基嘧啶製備2-胺基-5,8-二甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶的方法

PROCESS FOR THE PREPARATION OF 2-AMINO-5,8-DIMETHOXY
[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-c]PYRIMIDINE FROM 4-CHLORO-2,5-
DIMETHOXYPYRIMIDINE

【中文】

本發明係有關於使用一可避免胼及鹵化氰之方法由4-氯-2,5-二甲氧基嘧啶製備2-胺基-5,8-二甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶的技術。

【英文】

2-Amino-5,8-dialkoxy[1,2,4]-triazolo[1,5-c]pyrimidines are manufactured from 4-chloro-2,5-dialkoxypyrimidines in a process that avoids hydrazine and cyanogen halide.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。(無)

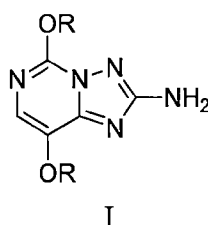
【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

(無)

申請專利範圍

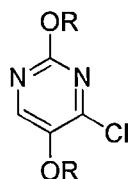
1. 一種用於製備下式(I)之2-胺基-5,8-二烷氧基[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶的方法，



其中R為C₁-C₄烷基，

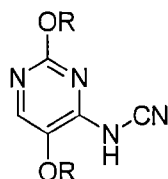
該方法包含：

- i)在一極性非質子性溶劑內以氰胺之鹽接觸下式之4-氯-2,5-二烷氧基嘧啶



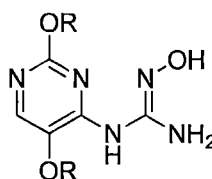
其中R如先前所定義，

以得到下式之2,5-二烷氧基-4-氰基胺基嘧啶



其中R如先前所定義；

- ii)在一鹼的存在下，以呈游離態鹼之羥基胺或羥基胺鹽接觸該2,5-二烷氧基-4-氰基胺基嘧啶，以得到下式之2,5-二烷氧基-4-羥基胍基嘧啶



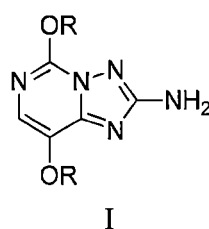
其中R如先前所定義；以及

iii)藉由以氯甲酸烷酯處理來環化該2,5-二烷氧基-4-羥基胍基嘧啶，以得到該2-胺基-5,8-二烷氧基[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶，其中該步驟iii)係在一極性非質子性溶劑內進行。

2. 如請求項1之方法，其中R為CH₃。
3. 如請求項1-2中任一項之方法，其中該步驟ii)中之該2,5-二烷氧基-4-羥基胍基嘧啶係在未經離析下被用於製備該步驟iii)內的該2-胺基-5,8-二烷氧基[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶。
4. 如請求項1-2中任一項之方法，其中該氰胺之鹽為一鹼金屬鹽或鹼土金屬鹽。
5. 如請求項1-2中任一項之方法，其中該氰胺之鹽為氰胺氫鈉。
6. 如請求項1-2中任一項之方法，其中該步驟i)中之該極性非質子性溶劑為乙腈或N-甲基-2-吡咯啉酮。
7. 如請求項1-2中任一項之方法，其中該步驟i)係在一從0℃至60℃的溫度下進行，該步驟ii)係在一從0℃至80℃的溫度下進行，及/或該步驟iii)係在一從45℃至100℃的溫度下進行。
8. 如請求項1-2中任一項之方法，其中該步驟ii)中之該羥

基胺鹽的游離態鹼為碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀、或三烷基胺鹽。

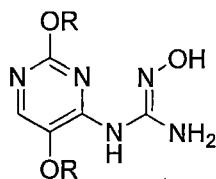
9. 如請求項1-2中任一項之方法，其中該步驟ii)係在一極性溶劑內進行。
10. 如請求項9之方法，其中該溶劑為甲醇、乙酸乙酯、或乙腈。
11. 如請求項1-2中任一項之方法，其中該步驟iii)中之該氯甲酸烷酯為氯甲酸甲酯。
12. 如請求項1-2中任一項之方法，其中該步驟iii)係在一鹼的存在下進行。
13. 如請求項12之方法，其中該鹼為碳酸鈉、碳酸鉀、氫氧化鈉、氫氧化鉀或三乙胺。
14. 如請求項1-2中任一項之方法，其中該步驟iii)中之該溶劑為乙酸乙酯或乙腈。
15. 一種用於製備下式(I)之2-胺基-5,8-二烷氧基[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶的方法，



其中R為C₁-C₄烷基，

該方法包含：

在一極性非質子性溶劑內藉由以氯甲酸烷酯處理來環化下式之2,5-二烷氧基-4-羥基胍基嘧啶



其中R如先前所定義，

以得到該 2-胺基-5,8-二烷氧基[1,2,4]三唑并[1,5-*c*]嘧啶。

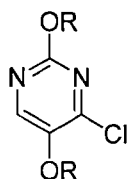
16. 如請求項15之方法，其中該2,5-二烷氧基-4-羥基胍基嘧啶的形成係藉由在一鹼存在下，以呈游離態鹼之羥基胺或羥基胺鹽接觸下式之2,5-二烷氧基-4-氰基胺基嘧啶



其中R如先前所定義，

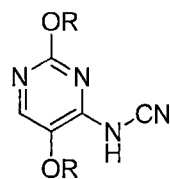
以得到該2,5-二烷氧基-4-羥基胍基嘧啶。

17. 如請求項16之方法，其中該2,5-二烷氧基-4-羥基胍基嘧啶的形成係藉由在一極性非質子性溶劑內，以氰胺之鹽接觸下式之4-氯-2,5-二烷氧基嘧啶



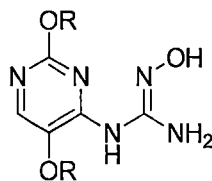
其中R如先前所定義。

18. 一種下式之化合物



其中R代表C₁-C₄烷基。

19. 一種下式之化合物



其中R代表C₁-C₄烷基。