



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104768953 A

(43) 申请公布日 2015. 07. 08

(21) 申请号 201380058711. 8

(22) 申请日 2013. 09. 10

(30) 优先权数据

61/701, 250 2012. 09. 14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 05. 11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/058941 2013. 09. 10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/043087 EN 2014. 03. 20

(71) 申请人 美国陶氏益农公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 D·C·布兰德 G·罗思 C·博特

C·T·哈密尔顿 J·纽曼

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 吴培善

(51) Int. Cl.

C07D 487/00(2006. 01)

权利要求书3页 说明书7页

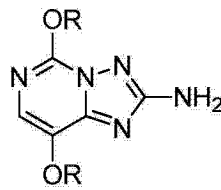
(54) 发明名称

由4-氯-2,5-二甲氧基嘧啶制备2-氨基-5,8-二甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶的方法

(57) 摘要

在避免用肼和卤化氰的方法中由4-氯-2,5-二甲氧基嘧啶制备2-氨基-5,8-二甲氧基[1,2,4]-三唑并[1,5-c]嘧啶。

1. 制备式 (I) 的 2-氨基-5,8-二烷氧基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 嘧啶的方法,

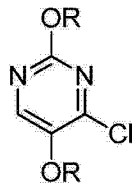


I

其中 R 是 C₁-C₄烷基

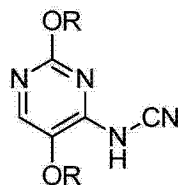
所述方法包括:

i) 使下式的 4-氯-2,5-二烷氧基嘧啶与氨脒的盐在极性非质子溶剂中接触



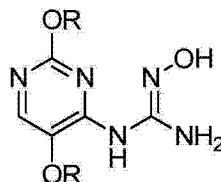
其中 R 如前定义,

得到下式的 2,5-二烷氧基-4-氰基氨基嘧啶



其中 R 如前定义;

ii) 使 2,5-二烷氧基-4-氰基氨基嘧啶与作为游离碱的羟胺或与羟胺盐在碱的存在下接触,得到下式的 2,5-二烷氧基-4-羟基胍基嘧啶



其中 R 如前定义;和

iii) 通过用氯甲酸烷基酯处理使 2,5-二烷氧基-4-羟基胍基嘧啶环化,得到 2-氨基-5,8-二烷氧基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 嘧啶。

2. 权利要求 1 的方法,其中 R 是 CH₃。

3. 权利要求 1-2 任一项的方法,其中步骤 ii) 的 2,5-二烷氧基-4-羟基胍基嘧啶在未经分离的情况下用于制备步骤 iii) 中的 2-氨基-5,8-二烷氧基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 嘧啶。

4. 权利要求 1-3 任一项的方法,其中所述氨脒的盐是碱金属盐或碱土金属盐。

5. 权利要求 1-4 任一项的方法,其中所述氨脒的盐是氨脒氢钠。

6. 权利要求 1-5 任一项的方法,其中 (i) 的极性非质子溶剂是乙腈或 N-甲基-2-吡咯烷酮。

7. 权利要求 1-6 任一项的方法,其中在约 0°C 至约 60°C 的温度进行 (i)。

8. 权利要求 1-7 任一项的方法, 其中 (ii) 的羟胺盐的游离碱是碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾、或三烷基胺盐。

9. 权利要求 1-8 任一项的方法, 其中在极性溶剂中进行 (ii)。

10. 权利要求 9 的方法, 其中所述溶剂是甲醇, 乙酸乙酯, 或乙腈。

11. 权利要求 1-10 任一项的方法, 其中在约 0°C 至约 80°C 的温度进行 (ii)。

12. 权利要求 1-11 任一项的方法, 其中 (iii) 的氯甲酸烷基酯是氯甲酸甲酯。

13. 权利要求 1-12 任一项的方法, 其中在碱的存在下进行 (iii)。

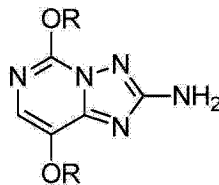
14. 权利要求 13 的方法, 其中所述碱是碳酸钠, 碳酸钾, 氢氧化钠, 氢氧化钾, 或三乙胺。

15. 权利要求 1-14 任一项的方法, 其中在约 45°C 至约 100°C 的温度进行 (iii)。

16. 权利要求 1-15 任一项的方法, 其中在极性非质子溶剂中进行 (iii)。

17. 权利要求 16 的方法, 其中所述溶剂是乙酸乙酯或乙腈。

18. 制备式 (I) 的 2-氨基-5,8-二烷氧基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-c]-嘧啶的方法,

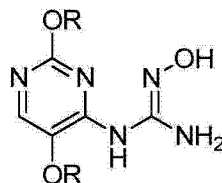


I

其中 R 是 C₁-C₄烷基

所述方法包括:

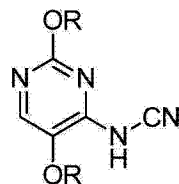
通过用氯甲酸烷基酯处理使下式的 2,5-二烷氧基-4-羟基胍基嘧啶环化



其中 R 如前定义;

得到 2-氨基-5,8-二烷氧基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 嘧啶。

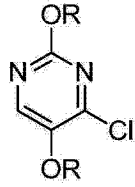
19. 权利要求 18 的方法, 其中 2,5-二烷氧基-4-羟基胍基嘧啶如下形成: 使下式的 2,5-二烷氧基-4-氰基氨基嘧啶与作为游离碱的羟胺或与羟胺盐在碱的存在下接触



其中 R 如前定义

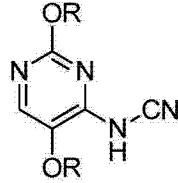
得到 2,5-二烷氧基-4-羟基胍基嘧啶。

20. 权利要求 19 的方法, 其中 2,5-二烷氧基-4-羟基胍基嘧啶如下形成: 使下式的 4-氯-2,5-二烷氧基嘧啶与氨脲的盐在极性非质子溶剂中接触



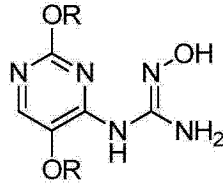
其中 R 如前定义。

21. 下式的化合物



其中 R 表示 C₁-C₄烷基。

22. 下式的化合物



其中 R 表示 C₁-C₄烷基。

由 4- 氯 -2, 5- 二甲氧基嘧啶制备 2- 氨基 -5, 8- 二甲氧基 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-c] 嘧啶的方法

背景技术

[0001] 本申请提供了由 4- 氯 -2, 5- 二甲氧基嘧啶制备 2- 氨基 -5, 8- 二甲氧基 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-c] 嘧啶的方法。

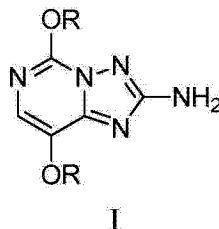
[0002] 美国专利 6, 005, 108 描述了某些取代的 2- 氨基 -5, 8- 二甲氧基 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-c] 嘧啶化合物以及它们用作制备磺胺除草剂的中间体的用途。2- 氨基 -5, 8- 二甲氧基 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-c] 嘧啶是制备五氟磺草胺 (penoxsulam) 的有用中间体。Monatsh. Chem. 1983, 114, 789 描述了制备某些 (氨基) 硫代羰基氨基甲酸酯, 然后使它们与羟胺反应, 然后环化成 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 嘧啶 -2- 胺。WO 2009/047514 A1 描述了制备某些 (氨基) 硫代羰基氨基甲酸酯, 然后使它们与羟胺反应, 然后环化成 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 吡啶和 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-c] 嘧啶化合物。US 6, 559, 101 B2 描述了制备某些 (氨基) 硫代羰基氨基甲酸酯, 然后使它们与羟胺反应, 然后环化成嘧啶 - 取代的 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-a] 嘧啶 -2- 胺。

[0003] 美国专利 6, 362, 335 B2 描述了在多步骤方法中由 2, 4- 二氯 -5- 甲氧基嘧啶或 4- 氯 -2, 5- 二甲氧基嘧啶生产 2- 氨基 -5, 8- 二甲氧基 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-c] 嘧啶, 所述方法包括肼和卤化氰两者。肼存在严重的爆炸危险, 并且其毒性可由人体摄取、吸入和皮肤吸附。将其分类为致癌物, 其在空气中的容许最高浓度 (TLV) 为 0. 1ppm。卤化氰是高度刺激性的并且毒性非常大。可有利地通过避免用肼和卤化氰的制造方法有效地和以高收率地制备 2- 氨基 -5, 8- 二甲氧基 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-c] 嘧啶。

发明内容

[0004] 本申请提供了由 4- 氯 -2, 5- 二甲氧基嘧啶制备 2- 氨基 -5, 8- 二甲氧基 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-c] 嘧啶的方法。更特别地, 本申请提供了制备式 (I) 的 2- 氨基 -5, 8- 二甲氧基 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-c] 嘧啶的方法,

[0005]



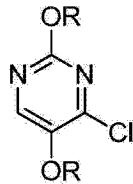
[0006] 其中

[0007] R 表示 C₁-C₄烷基

[0008] 所述方法包括:

[0009] i) 使下式的 4- 氯 -2, 5- 二甲氧基嘧啶与氨脲的盐在极性非质子溶剂中接触

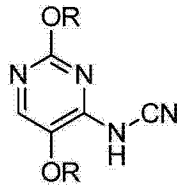
[0010]



[0011] 其中 R 如前定义

[0012] 得到下式的 2,5-二烷氧基-4-氰基氨基嘧啶

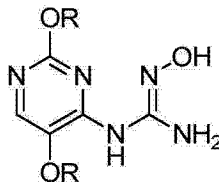
[0013]



[0014] 其中 R 如前定义；

[0015] ii) 使 2,5-二烷氧基-4-氰基氨基嘧啶与作为游离碱的羟胺或与羟胺盐在碱的存在下接触,得到下式的 2,5-二烷氧基-4-羟基胍基嘧啶

[0016]



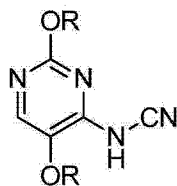
[0017] 其中 R 如前定义；和

[0018] iii) 通过用氯甲酸烷基酯处理使 2,5-二烷氧基-4-羟基胍基嘧啶环化,得到 2-氨基-5,8-二烷氧基 [1,2,4]-三唑并 [1,5-c]-嘧啶 (I)。

[0019] 在本发明的另一种实施方式中,可以通过将步骤 ii) 和 iii) 组合而无需分离 2,5-二烷氧基-4-羟基胍基嘧啶将 2,5-二烷氧基-4-氰基氨基嘧啶转化为相应的 2-氨基-5,8-二烷氧基 [1,2,4]-三唑并 [1,5-c]-嘧啶。

[0020] 本发明的另一种实施方式包括下式的 2,5-二烷氧基-4-氰基氨基嘧啶

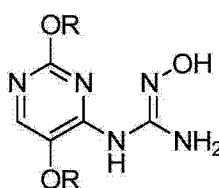
[0021]



[0022] 其中 R 表示 C₁-C₄烷基。

[0023] 本发明的再另一种实施方式包括下式的 2,5-二烷氧基-4-羟基-胍基嘧啶

[0024]



[0025] 其中 R 表示 C₁-C₄烷基。

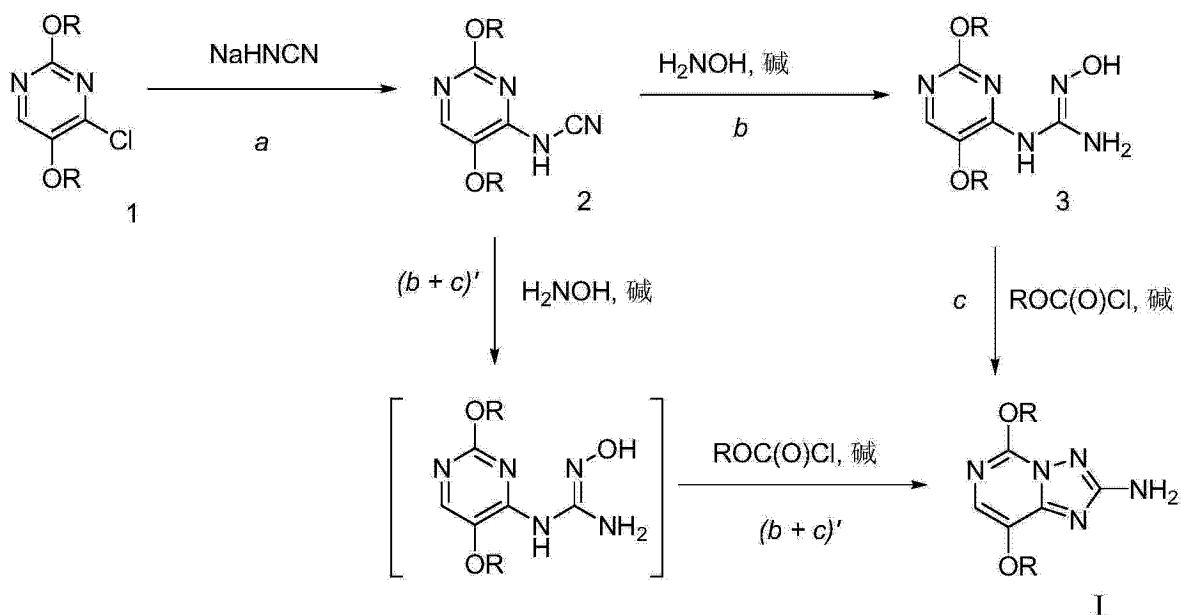
[0026] 物质可以作为一对几何异构体 (E 和 Z)、以及按各种互变异构形式存在。

具体实施方式

[0027] 本申请使用的术语烷基及其派生术语例如烷氧基是指直链或支链的基团。典型的烷基是甲基,乙基,丙基,1-甲基-乙基,丁基,1,1-二甲基乙基和 1-甲基丙基。通常优选甲基和乙基。

[0028] 本发明涉及由 4-氯-2,5-二烷氧基嘧啶制备 2-氨基-5,8-二烷氧基 [1,2,4]-三唑并 [1,5-c] 嘧啶。

[0029]



[0030] 第一步骤 (a) 涉及 4-氯-2,5-二烷氧基嘧啶 (1) (其中 R 表示 C₁-C₄烷基) 转化为 2,5-二烷氧基-4-氰基氨基嘧啶 (2)。这通过使用至少一当量的氨腈的盐在极性非质子溶剂中完成。在一些实施方式中,使用 1 至约 2.5 摩尔当量的氨腈的盐。在某些实施方式中,氨腈的盐是碱金属盐例如钠盐或钾盐,或碱土金属盐例如镁盐或钙盐。在一些实施方式中,盐是氨腈氢钠。示例性的极性非质子溶剂包括乙腈和酰胺例如 N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP)。也可以在另外的稀释剂例如冠醚和二醇醚的存在下进行反应,条件是那些稀释剂不会干扰所需反应并且对反应物化学惰性。4-氯-2,5-二烷氧基嘧啶和氨腈的盐在约 0°C 至约 60°C 的温度反应。产物通过常规技术分离,例如通过将沉淀或结晶的物质过滤来分离。

[0031] 在一些实施方式中,使氨腈氢钠悬浮在 NMP 中,然后用适当量的 4-氯-2,5-二甲氧基嘧啶处理。在加热之后,将反应混合物冷却并用酸中和,从而使 2,5-二甲氧基-4-氰基氨基嘧啶沉淀,将其通过过滤收集,并干燥。

[0032] 第二步骤 (b) 涉及将 2,5-二烷氧基-4-氰基氨基嘧啶 (2) 转化为 2,5-二烷氧基-4-羟基胍基嘧啶 (3)。这使用至少一当量的作为游离碱的羟胺或使用至少一当量的羟胺盐和碱在极性溶剂中完成,所述碱例如为碳酸钠或碳酸钾、氢氧化钠或氢氧化钾或三烷基胺。在一些实施方式中,三烷基胺例如三乙胺用作辅助碱。在一些实施方式中,2 当量的羟胺和碱用于该反应。在一些实施方式中,使反应物悬浮于极性溶剂中,将混合物在约 0°C

至约 80°C 的温度搅拌。极性溶剂可以是质子的或非质子的。示例性的质子极性溶剂包括醇例如甲醇, 示例性的非质子极性溶剂包括酯或腈例如乙酸乙酯或乙腈。将产物混合物冷却, 并用水处理, 将 2, 5- 二烷氧基 -4- 羟基胍基嘧啶通过常规技术分离 (例如通过过滤收集) 并干燥。物质可以作为 E/Z 异构体混合物和 / 或按各种互变异构形式存在。

[0033] 在一些实施方式中, 将 2, 5- 二甲氧基 -4- 氰基氨基嘧啶和羟胺盐在极性溶剂中制浆, 添加三乙胺。将反应混合物在约 45°C 搅拌几小时, 用水处理, 将 2, 5- 二甲氧基 -4- 羟基胍基嘧啶通过过滤收集并干燥。

[0034] 第三步骤 (c) 涉及将 2, 5- 二烷氧基 -4- 羟基胍基嘧啶 (3) 转化为 2- 氨基 -5, 8- 二烷氧基 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-c] 嘧啶 (I)。这使用至少一当量的氯甲酸 C₁-C₄ 烷基酯和碱在极性非质子溶剂中进行, 所述碱例如为碳酸钠或碳酸钾、氢氧化钠或氢氧化钾或三烷基胺。在一些实施方式中, 三烷基胺例如三乙胺用作辅助碱。在一些实施方式中, 使用氯甲酸甲酯。在一些实施方式中, 2 当量的氯甲酸烷基酯和碱用于该反应。在一些实施方式中, 使反应物悬浮于极性非质子溶剂中, 将混合物在约 45°C 至约 100°C 的温度搅拌。示例性的极性非质子溶剂包括酯或腈, 例如乙酸乙酯或乙腈。将产物混合物冷却并用水处理, 将 2- 氨基 -5, 8- 二烷氧基 [1, 2, 4] 三唑并 [1, 5-c] 嘧啶 (I) 通过常规技术分离 (例如通过过滤收集) 并干燥。

[0035] 在一些实施方式中, 将 2, 5- 二甲氧基 -4- 羟基胍基嘧啶和氯甲酸甲酯在极性溶剂中制浆, 添加三乙胺。将反应混合物在约 80°C 搅拌几小时, 用水处理, 将 2- 氨基 -5, 8- 二甲氧基 [1, 2, 4]- 三唑并 [1, 5-c] 嘧啶通过过滤收集并干燥。

[0036] 在一些实施方式中, 将步骤 b 和 c 组合, 且不进行 2, 5- 二烷氧基 -4- 羟基胍基嘧啶的分离 (b+c)'. 当将步骤 b 和 c 组合时, 反应需要在极性非质子溶剂例如乙酸乙酯或乙腈中进行。

[0037] 在一些实施方式中, 将 2, 5- 二甲氧基 -4- 氰基氨基嘧啶和羟胺氯化物在乙腈中制浆, 添加三乙胺。将反应混合物在约 45°C 搅拌几小时, 并冷却至约 5°C。在使用外部冷却下, 添加另一当量的三乙胺, 然后添加氯甲酸甲酯。在环境温度短暂搅拌之后, 将反应混合物在回流搅拌, 直到完成, 然后用水处理。通过过滤收集固体 2- 氨基 -5, 8- 二甲氧基 [1, 2, 4]- 三唑并 [1, 5-c] 嘧啶, 并干燥。

[0038] 展示以下实施例说明本发明。

[0039] 实施例

[0040] 所述实施方式和以下实施例用于说明目的, 且不意图限制所附权利要求的范围。在不背离所要求保护的主体内容的精神和范围的情况下, 本申请关于组合物描述的其它修改、用途、或组合对于本领域技术人员而言是显而易见的。

[0041] 实施例 1. 制备 2, 5- 二甲氧基 -4- 氰基氨基嘧啶 (2)

[0042] 步骤 a:

[0043]



[0044] 向 100 毫升 (mL) 三颈圆底烧瓶中先后一次性添加 7.8 克 (g) (121.53 毫摩尔 (mmol)) 氨基氢钠和 34.2g 的 N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP), 将淤浆混合物在环境温度的水浴中冷却。向该混合物中一次性添加 10.0g (54.99mmol) 的 96% 4-氯-2,5-二甲氧基嘧啶 (1;CDMP)。将混合物在环境温度 (<20°C) 搅拌。在 65 小时 (h) 之后, 一次性添加 3.55g (59.11mmol) 冰醋酸, 内部容器温度从 18°C 升至 23°C。将该反应淤浆移液至 87.1g 碎冰上, 使冰熔化。向该混合物中添加 10.3g 氯化钠。使混合物静置, 直到碎冰完全熔化。一旦熔化, 抽滤冷淤浆, 将滤饼用一份 10mL 的水洗涤, 然后用两份 20-mL 的水洗涤。分离湿滤饼, 以 76% 收率得到作为浅黄色固体的 9.39g (80.2% 纯度, 通过 NMR 试验使用乙酸苄基酯测得) 的 2,5-二甲氧基-4-氰基氨基嘧啶 (2), mp164-171°C; ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 3.72 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.46 (s, 1H), 12.48 (br s, ~ 1H); ¹³C NMR (DMSO, 100MHz) δ 55.21, 56.60, 116.20, 121.8 (br s), 138.9, 153.9, 162.6 (br s)。

[0045] 实施例 2. 制备 2,5-二甲氧基-4-氰基氨基嘧啶 (2)

[0046] 步骤 a:

[0047]

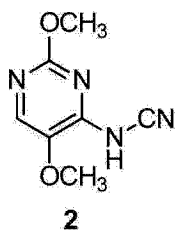


[0048] 向 100mL 三颈圆底烧瓶中先后一次性添加 7.8g (121.53mmol) 氨基氢钠和 34.2g 的 N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP), 将淤浆混合物在环境温度的水浴中冷却。向该混合物中一次性添加 10.0g (54.99mmol) 的 96% 4-氯-2,5-二甲氧基嘧啶 (1;CDMP)。将混合物在环境温度 (<20°C) 搅拌。在 48 小时 (h) 之后, 一次性添加 3.78g (62.95mmol) 冰醋酸, 内部容器温度从 19°C 升至 23°C。将该反应淤浆倒在 85g 碎冰上, 使冰熔化。向该混合物中添加 10g 氯化钠。使混合物静置 16 分钟 (min)。一旦熔化, 抽滤冷淤浆, 将滤饼用两份 20-mL 的水洗涤, 最后用 10mL 的水洗涤。将湿滤饼转移至烘干盘, 使其空气干燥 48h, 以 68% 收率得到 6.78g (98.8% 纯度, 通过 NMR 试验使用乙酸苄基酯测得) 作为浅黄色固体的 2,5-二甲氧基-4-氰基氨基嘧啶 (2)。¹H 和 ¹³C NMR 波谱与实施例 1 中报告的相同。

[0049] 实施例 3. 制备 2,5-二甲氧基-4-氰基氨基嘧啶 (2)

[0050] 步骤 a:

[0051]

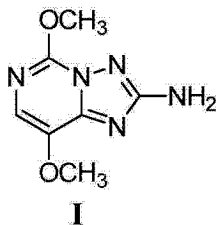


[0052] 在环境温度将 4-氯-2,5-二甲氧基嘧啶 (CDMP ;15g,0.086mol) 溶解于 N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP ;62.5g)。一次性完全添加氨基氢钠 (12.1g,2.2eq), 将混合物加热至 50℃, 同时搅拌 2.5h。将所得淤浆冷却至 25℃, 添加 150mL 的水。逐滴添加浓盐酸, 直到 pH 达到 5.5。将浓稠淤浆过滤, 并用 10mL 水洗涤两次, 得到作为白色固体的 2,5-二甲氧基-4-氰基氨基-嘧啶 (2) (11.83g,76% 收率)。

[0053] 实施例 4. 制备 2-氨基-5,8-二甲氧基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-c] 嘧啶 (I)

[0054] 步骤 (b+c)' :

[0055]

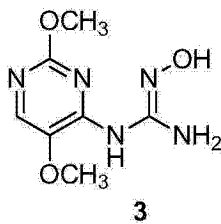


[0056] 向 25mL 三颈圆底烧瓶中添加 1.11g (5.55mmol) 的 90wt% 2,5-二甲氧基-4-氰基氨基嘧啶 (2)、463mg (6.66mmol) 胍胺氯化物、和 9.8g 乙腈。向该混合物中一次性添加 681mg (6.72mmol) 三乙胺。将反应混合物加热至温和回流 (~45℃) 并保持 2h。将反应混合物在冰水浴中冷却至约 5.8℃, 这时一次性添加另外 716mg (7.08mmol) 的三乙胺。向该混合物中一次性添加 662mg (7.01mmol) 氯甲酸甲酯, 这时内部反应温度从 5.8℃ 升至 12.1℃。移走冰水浴, 将混合物在环境温度搅拌 1h, 然后在回流 (~76℃) 搅拌约 3h。将反应混合物冷却至环境温度, 添加另外 100 μL 三乙胺, 从而将反应 pH 调节至约 7-8。向该混合物中添加 11.3g 水; 将混合物转移至 100mL 圆底烧瓶; 在 60mm Hg 和 30℃ 真空除去乙腈。然后在中等玻璃料上抽吸含水淤浆, 用 ~2g 水转移烧瓶中的残留物。在将滤饼脱酒精之后, 使另外 1g 置换洗涤水穿过滤饼。在将滤饼抽空气干燥 30min 之后, 使混合物在氮气覆层上干燥过夜。这可从起始的 2,5-二甲氧基-4-氰基氨基嘧啶 (2) 以 52.8% 收率得到 588mg (~97% 纯度, 通过液相色谱 (LC) 分析测得) 作为浅黄色固体的 2-氨基-5,8-二甲氧基 [1,2,4]-三唑并 [1,5-c] 嘧啶 (I)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 3.90 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 6.28 (br s, 2H), 7.48 (s, 1H); ¹³C NMR (DMSO-d₆, 100MHz) δ 55.37, 57.04, 123.07, 138.60, 143.73, 148.50, 166.02。

[0057] 实施例 5. 制备 2,5-二甲氧基-4-羟基胍基嘧啶 (3)

[0058] 步骤 b:

[0059]

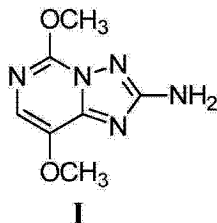


[0060] 使 2,5-二甲氧基-4-氨基氨基嘧啶 (CDMP ;2 ;10g,0.055mol) 和羟胺氢氯化物 (5.09g,1.33eq) 分散在甲醇 (60ml) 中。添加三乙胺 (7.59g,1.36eq),在搅拌下将淤浆加热至 45℃。在 45℃ 搅拌 3h 之后,将淤浆冷却至室温,添加 60mL 水,然后消化 20min。将淤浆过滤,将固体干燥至恒定重量,得到作为浅褐色固体的 2,5-二甲氧基-4-羟基胍基嘧啶 (3) (8.70g,74%)。mp159-168℃ (dec);¹H NMR(DMSO-d₆,400MHz) δ 3.78(s,3H),3.82(br s,3H),6.58(br s,2H),7.85(s,1H),8.66(br s,2H);¹³C NMR(DMSO-d₆,100MHz) δ 54.01,56.78,136.51(br s),138.20,150.50(br s),153.42(br s),157.69。

[0061] 实施例 6. 制备 2-氨基-5,8-二甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶 (I)

[0062] 步骤 c:

[0063]



[0064] 将 2,5-二甲氧基-4-羟基胍基嘧啶 3(6g,0.028mol) 分散在乙酸乙酯 (24g) 中。将氯甲酸乙酯 (3.7g,0.034mol) 添加到淤浆中,然后立即添加三乙胺 (3.4g,0.034mol)。淤浆温度升至 48℃,用施加热量将其进一步调节至 78℃。淤浆的粘度变稀,当将淤浆加热时,固体由白色变为乳白色。向 I 的转化较慢,因此在 3h 标记添加水 (20g)。添加水不会提高反应速率,但是在 9h 之后,淤浆包含 84.4% 的产物 I,通过 LC 分析测得。将混合物冷却至 22℃,过滤,用水 (15g) 洗涤湿滤饼。干燥得到 2-氨基-5,8-二甲氧基[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶 (I),其为乳白色固体 (3.57g),通过 LC 面积百分比分析的纯度为 91.9%。基于 3 的收率为 60%。