



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102153516 B

(45) 授权公告日 2013.02.06

(21) 申请号 201110045623.7

G. DOYLE DAVES JR et al. Pyrimidines.

(22) 申请日 2006.04.28

II. Orotic Acid Analogs. 《J. Org. Chem》. 1961, 2755-2763.

(30) 优先权数据

60/678,264 2005.05.06 US

审查员 韩镛

(62) 分案原申请数据

200680015454.X 2006.04.28

(73) 专利权人 杜邦公司

地址 美国特拉华

(72) 发明人 R·夏皮罗

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 张晓威

(51) Int. Cl.

C07D 239/30 (2006.01)

(56) 对比文件

US 4666915 A, 1987.05.19,

WO 2005063721 A1, 2005.07.14,

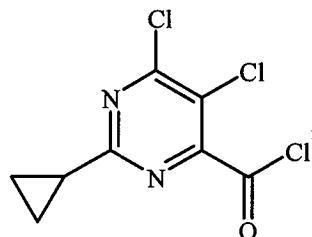
权利要求书 1 页 说明书 20 页

(54) 发明名称

用于制备嘧啶羧酸化合物的中间体

(57) 摘要

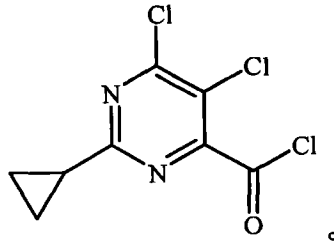
本文公开了下式的化合物



其是用于制备可用作除

草剂的嘧啶羧酸化合物的中间体。

1. 化合物, 其为



用于制备嘧啶羧酸化合物的中间体

[0001] 本申请是 2006 年 4 月 28 日提交的,发明名称为“用于制备任选 2- 取代的 1,6- 二氢 -6- 氧代 -4- 嘧啶羧酸的方法”的中国专利申请 200680015454. X 的分案申请。

发明领域

[0002] 本文公开了用于制备任选 2- 取代的 1,6- 二氢 -6- 氧代 -4- 嘧啶羧酸的新方法。

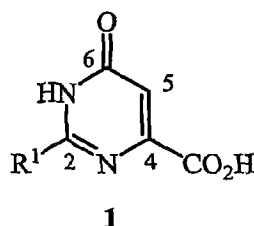
[0003] 发明背景

[0004] G. D. Daves, Jr. 等人 (J. Org. Chem., 1961, 26, 2755) 公开了通过在 NaOH 水溶液中将草乙酸二乙酯与甲脒环化缩合来制备 1,6- 二氢 -6- 氧代 -4- 嘧啶羧酸。在他们的方法中,将各组分同时混合,而不特别控制 pH,提供 63% 的收率。关于使用草乙酸二酯的类似缩合的其它报导公开了甚至更低的收率。因此需要新方法来提高收率以及提供低成本、高效率和可靠性。

[0005] 发明概述

[0006] 本发明提供用于制备式 1 的 1,6- 二氢 -6- 氧代 -4- 嘧啶羧酸化合物的方法,

[0007]

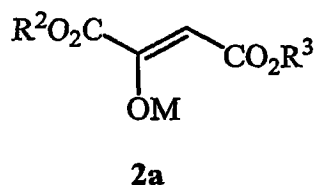


[0008] 其中 R¹ 为 H 或任选取代的碳部分;

[0009] 所述方法包括以下步骤:

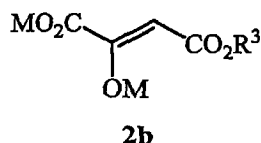
[0010] (1) 使包含 (a) 式 2a 的化合物

[0011]



[0012] 其中 M 为碱金属,且 R² 和 R³ 独立地为 C₁-C₄ 烷基, (b) C₁-C₄ 链烷醇,和 (c) 第一部分水的混合物与包含第一碱和第二部分水的溶液接触,所述碱的量足够产生 pH 范围为约 10 至约 14 的第一所得溶液,所述第一所得溶液包含式 2b 的化合物,

[0013]

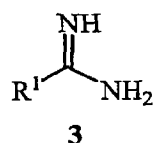


[0014] 其中 M 和 R³ 如上关于式 2a 所定义;

[0015] (2) 使包含所述式 2b 的化合物的所述第一所得溶液与式 3 的化合物或其酸式盐

(acid salt) 或者与包含式 3 的化合物或其酸式盐和第二碱的溶液接触,

[0016]

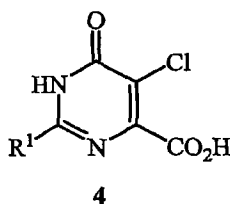


[0017] 其中 R¹ 如上关于式 1 所定义,且第二碱的量足够产生 pH 范围为约 9 至约 12 的第二所得溶液,所述第二所得溶液包含所述式 1 的化合物的盐;和

[0018] (3) 将酸添加到包含所述式 1 的化合物的盐的所述第二所得溶液中,形成所述式 1 的化合物。

[0019] 本发明还提供用于制备式 4 的化合物的方法,

[0020]

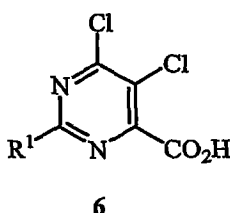


[0021] 其中 R¹ 为 H 或任选取代的碳部分,

[0022] 所述方法包括前述方法及使所述式 1 的化合物与氯化剂接触的另外步骤。

[0023] 本发明还提供用于制备式 6 的化合物的方法,

[0024]

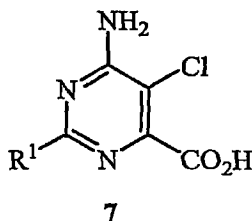


[0025] 其中 R¹ 为 H 或任选取代的碳部分,

[0026] 所述方法包括前述方法及使所述式 4 的化合物与氯化物置换剂 (chloridedisplacement agent) 接触的另外步骤。

[0027] 本发明还提供用于制备式 7 的化合物的方法,

[0028]

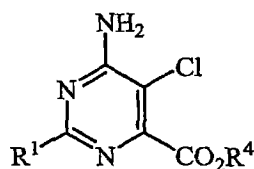


[0029] 其中 R¹ 为 H 或任选取代的碳部分,

[0030] 所述方法包括前述方法及使所述式 6 的化合物与氨接触的另外步骤。

[0031] 本发明还提供用于制备式 8 的化合物的方法,

[0032]



8

[0033] 其中 R^1 为 H 或任选取代的碳部分, 且 R^4 为任选取代的碳部分,

[0034] 所述方法包括前述方法及使所述式 7 的化合物与 R^4 转移剂接触的另外步骤。

[0035] 因此, 本发明还提供使用式 1 的化合物制备式 4 的化合物的方法, 其特征在于通过前述方法, 由式 2a 和 3 的化合物制备所述式 1 的化合物。本发明还提供使用式 1 的化合物制备式 6 的化合物的方法, 其特征在于通过前述方法, 由式 2a 和 3 的化合物制备所述式 1 的化合物。本发明还提供使用式 1 的化合物制备式 7 的化合物的方法, 其特征在于通过前述方法, 由式 2a 和 3 的化合物制备所述式 1 的化合物。本发明还提供使用式 1 的化合物制备式 8 的化合物的方法, 其特征在于通过前述方法, 由式 2a 和 3 的化合物制备所述式 1 的化合物。

[0036] 发明详述

[0037] 在本文的叙述中, 术语“碳部分”指如下基团, 其包括将所述基团连接至分子其余部分的碳原子。由于取代基 R^1 与反应中心分开并且 R^4 在所公开的步骤顺序的最后添加, 所以 R^1 和 R^4 可以包括可由现代合成有机化学方法制备的多种碳系基团。因此, “碳部分”包括烷基、烯基和炔基, 它们可以是直链或支链的。“碳部分”还包括碳环和杂环, 它们可以是饱和、部分饱和或完全不饱和的。此外, 如果满足休克尔规则, 则不饱和环可以是芳香性的。碳部分的碳环和杂环可以形成包括连接在一起的多个环的多环系统。术语“碳环”指其中形成环骨架的原子只选自碳的环。术语“杂环”指其中至少一个环骨架原子不是碳的环。“饱和碳环”指具有由相互以单键连接的碳原子组成的骨架的环; 除非另有说明, 其余碳化合价由氢原子占据。术语“芳环系统”指完全不饱和的碳环和杂环, 其中多环系统中的至少一个环是芳香性的。芳香性指各环原子基本上处于同一平面中并具有与所述环平面垂直的 p 轨道, 且其中当 n 为 0 或正整数时, $(4n+2)$ 个 π 电子与所述环结合以符合休克尔规则。术语“芳香性碳环系统”包括完全芳香性的碳环和其中多环系统的至少一个环为芳香性的碳环。术语“非芳香性碳环系统”指完全饱和的碳环以及其中环系统中没有一个环为芳香性的部分或完全不饱和的碳环。术语“芳香性杂环系统”和“杂芳环”包括完全芳香性的杂环和其中多环系统的至少一个环为芳香性的杂环。术语“非芳香性杂环系统”指完全饱和的杂环以及其中环系统中没有一个环为芳香性的部分或完全不饱和的杂环。术语“芳基”指碳环或杂环或环系统, 其中至少一个环是芳香性的, 且该芳环提供与分子其余部分的连接。

[0038] 关于 R^1 和 R^4 具体描述的碳部分是任选被取代的。与这些碳部分相关的术语“任选被取代的”指未取代的或具有至少一个非氢取代基的碳部分。类似地, 与芳基和叔芳基相关的术语“任选被取代的”指未取代的或具有至少一个非氢取代基的芳基和叔烷基。示例性的任选取代基包括烷基、烯基、环烷基、环烯基、芳基、羟基羰基、甲酰基、烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、烷氧羰基、羟基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、环烷氧基、芳氧基、烷硫基、烯硫基、炔硫基、环烷硫基、芳硫基、烷基亚磺酰基、烯基亚磺酰基、炔基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、环烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基、烷

基氨基、烯基氨基、炔基氨基、芳基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、炔基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、炔基氨基羰基、芳基氨基羰基、烷氧羰基氨基、烯氧羰基氨基、炔氧羰基氨基和芳氧羰基氨基,它们各自进一步任选被取代;及卤素、氰基和硝基。所述任选的进一步取代基独立地选自像上述关于所述取代基自身所述的基团,给出 R^1 和 R^4 的另外的取代基如卤代烷基、卤代烯基和卤代烷氧基。作为进一步的实例,烷基氨基可以进一步被烷基取代,给出二烷基氨基。所述取代基还可以如下结合到一起:象征性地从两个取代基各自或者取代基和支持分子结构中除去一个或两个氢原子,并连接基团以产生稠合或附着到支持所述取代基的分子结构上的环状或多环结构。例如,将连接到例如苯环上的相邻羟基和甲氧基结合到一起,给出含有连接基团 $-O-CH_2-O-$ 的稠合二氧戊环结构。将羟基与其所连接的分子结构结合到一起可以给出环醚,包括环氧化物。示例性的取代基还包括氧,当它与碳连接时形成羰基官能团。类似地,当硫与碳连接时形成硫代羰基官能团。

[0039] 当本文中提及,单独使用或在复合词语如“烷硫基”或“卤代烷基”中的“烷基”包括直链或支链烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基或不同的丁基、戊基或己基异构体。“烯基”包括直链或支链烯基,如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基和不同的丁烯基、戊烯基和己烯基异构体。“炔基”还包括多烯,如 1,2-丙二烯和 2,4-己二烯。“炔基”包括直链或支链炔基,如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基和不同的丁炔基、戊炔基和己炔基异构体。“炔基”还可以包括含多个三键的部分,如 2,5-己二炔。“烷氧基”包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和不同的丁氧基、戊氧基和己氧基异构体。“烷氧基烷基”包括例如 CH_3OCH_2 、 $CH_3OCH_2CH_2$ 、 $CH_3CH_2OCH_2$ 、 $CH_3CH_2OCH_2CH_2$ 。“羟基烷基”包括例如 $HOCH_2CH_2CH_2$ 、 $CH_3CH(OH)CH_2CH_2$ 、 $CH_3CH(OH)CH_2$ 。“烯氧基”包括直链或支链烯氧基部分。“烯氧基”的实例包括 $H_2C=CHCH_2O$ 、 $(CH_3)_2C=CHCH_2O$ 、 $(CH_3)CH=CHCH_2O$ 、 $(CH_3)CH=C(CH_3)CH_2O$ 和 $CH_2=CHCH_2CH_2O$ 。“炔氧基”包括直链或支链炔氧基部分。“炔氧基”的实例包括 $HC\equiv CCH_2O$ 、 $CH_3C\equiv CCH_2O$ 和 $CH_3C\equiv CCH_2CH_2O$ 。“烷硫基”包括支链或直链烷硫基部分,如甲硫基、乙硫基和不同的丙硫基、丁硫基、戊硫基和己硫基异构体。“烷基亚磺酰基”包括烷基亚磺酰基的两种对映异构体。“烷基亚磺酰基”的实例包括 $CH_3S(O)$ 、 $CH_3CH_2S(O)$ 、 $CH_3CH_2CH_2S(O)$ 、 $(CH_3)_2CHS(O)$ 和不同的丁基亚磺酰基、戊基亚磺酰基和己基亚磺酰基异构体。“烷基磺酰基”的实例包括 $CH_3S(O)_2$ 、 $CH_3CH_2S(O)_2$ 、 $CH_3CH_2CH_2S(O)_2$ 、 $(CH_3)_2CHS(O)_2$ 和不同的丁基磺酰基、戊基磺酰基和己基磺酰基异构体。“烷基氨基”、“烯硫基”、“烯基亚磺酰基”、“烯基磺酰基”、“炔硫基”、“炔基亚磺酰基”、“炔基磺酰基”等与以上实例类似地定义。“烷基羰基”的实例包括 $C(O)CH_3$ 、 $C(O)CH_2CH_2CH_3$ 和 $C(O)CH(CH_3)_2$ 。“烷氧羰基”的实例包括 $CH_3OC(=O)$ 、 $CH_3CH_2OC(=O)$ 、 $CH_3CH_2CH_2OC(=O)$ 、 $(CH_3)_2CHOC(=O)$ 和不同的丁氧羰基或戊氧羰基异构体。“环烷基”包括例如环丙基、环丁基、环戊基和环己基。术语“环烷氧基”包括通过氧原子相连的相同基团,如环戊氧基和环己氧基。“环烷基氨基”指氨基氮原子与环烷基和氢原子相连,且包括基团如环丙基氨基、环丁基氨基、环戊基氨基和环己基氨基。“(烷基)(环烷基)氨基”指其中氨基氢原子被烷基置换的环烷基氨基;实例包括基团如(甲基)(环丙基)氨基、(丁基)(环丁基)氨基、(丙基)环戊基氨基、(甲基)环己基氨基等。“环烯基”包括基团如环戊烯基和环己烯基以及具有多于一个双键的基团如 1,3-和 1,4-环己二烯基。

[0040] 单独的或在复合词语如“卤代烷基”中的术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。术语“1-2

个卤素”指取代基的一个或两个可利用位置可以为独立选择的卤素。此外,当用于复合词语如“卤代烷基”中时,所述烷基可以部分或全部被可以相同或不同的卤素原子取代。“卤代烷基”的实例包括 F_3C 、 $ClCH_2$ 、 CF_3CH_2 和 CF_3CCl_2 。

[0041] 取代基中碳原子的总数用前缀“ C_i-C_j ”表示,其中 i 和 j 为例如 1 至 3 的数字;例如 C_1-C_3 烷基指甲基至丙基。

[0042] 尽管对 R^1 和 R^4 的尺寸没有明确的限定,但 R^1 的任选取代的烷基部分在烷基链中通常包括 1 至 6 个碳原子,更通常为 1 至 4 个碳原子,且最通常为 1 至 3 个碳原子。 R^4 的任选取代的烷基部分在烷基链中通常包括 1 至 14 个碳原子,更通常为 1 至 8 个碳原子,且最通常为 1 至 4 个碳原子。 R^1 的任选取代的烯基和炔基部分在烯基或炔基链中通常包括 2 至 6 个碳原子,更通常为 2 至 4 个碳原子,且最通常为 2 至 3 个碳原子。 R^4 的任选取代的烯基和炔基部分在烯基或炔基链中通常包括 2 至 14 个碳原子,更通常为 3 至 8 个碳原子,且最通常为 3 至 4 个碳原子。

[0043] 如上所述, R^1 和 R^4 的碳部分可以为芳环或环系统。芳环或环系统的实例包括苯环、5- 或 6- 员杂芳环、3- 至 8- 员饱和或不饱和碳环系统、芳香性 8-、9- 或 10- 员稠合碳双环系统和芳香性 8-、9- 或 10- 员稠合杂双环系统,其中每个环或环系统为任选取代的。与这些 R^1 和 R^4 碳部分有关的术语“任选取代的”指未取代的或具有至少一个非氢取代基的碳部分。这些碳部分可以被和通过用非氢取代基置换任何可利用的碳或氮原子上的氢原子而可被容纳的一样多的任选取代基取代。通常,任选取代基(当存在时)的数目范围为一至四。

[0044] 用于本文时,术语“包括”、“包含”、“含有”、“具有”或其任何其它变体意欲覆盖非排它性的包含。例如,包括一系列元素的组合物、过程、方法、制品或装置不一定仅限于那些元素,而可以包括未明确列举或这样的组合物、过程、方法、制品或装置固有的其它元素。此外,除非明确相反说明,“或”指包含性“或”而非排它性“或”。例如,下列任一项均满足条件“A 或 B”:A 为真(或存在)且 B 为假(或不存在)、A 为假(或不存在)且 B 为真(或存在)以及 A 和 B 两者均为真(或存在)。

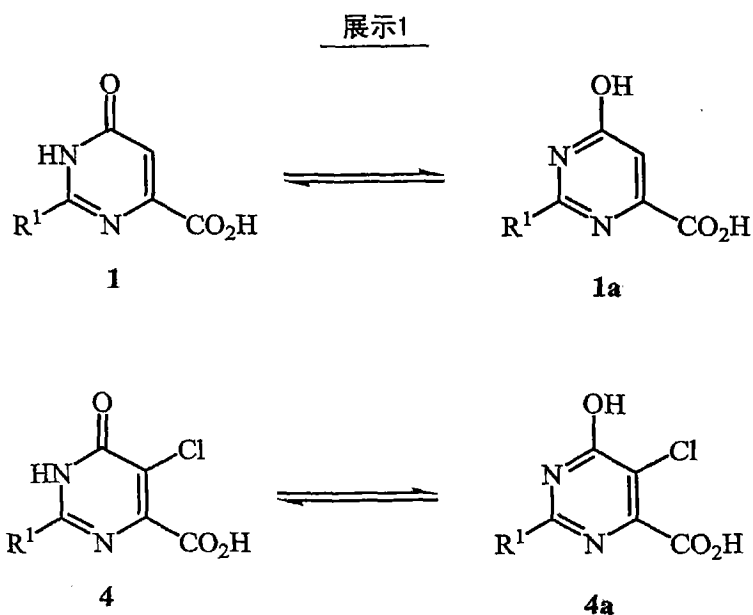
[0045] 而且,本发明的元素或组分前的不定冠词“一个”和“一种”就所述元素或组分的情况(即发生)数目而言意欲是非限制性的。因此“一个”或“一种”应该被认为包括一个或至少一个,除非数字明确指示为单数,所述元素或组分的单数形式也包括复数形式。

[0046] 混合化学品和添加化学品指使所述化学品相互接触。

[0047] 数字范围包括限定所述范围的每个和所有整数。

[0048] 本领域技术人员还意识到,式 1 和 4 的化合物与式 1a 和 4a 的其各自的互变异构对应物处于平衡,如展示 1 所示。

[0049]



[0050] 除非另有明确说明,本公开和权利要求中提及式 1 和 4 理解为包括所有互变异构体,分别包含式 1a 和 4a。

[0051] 式 1、3、4、6、7 和 8 (包括式 1a 和 4a) 的化合物中的氮原子可以被质子化,允许所述化合物与无机或有机酸形成酸加成盐,所述酸包括但不限于氢溴酸、盐酸、硝酸、磷酸、硫酸或 4- 甲苯磺酸。

[0052] 本发明的实施方案包括:

[0053] 实施方案 A1. 如发明概述中所述的方法,其中 R^1 是任选取代的碳部分。

[0054] 实施方案 A2. 实施方案 A1 的方法,其中 R^1 是任选取代的环丙基或任选取代的苯基。

[0055] 实施方案 A3. 实施方案 A2 的方法,其中 R^1 是任选取代的环丙基。

[0056] 实施方案 A4. 实施方案 A2 的方法,其中 R^1 是任选取代的苯基。

[0057] 实施方案 A5. 实施方案 A3 的方法,其中 R^1 是未取代的环丙基。

[0058] 实施方案 A6. 实施方案 A4 的方法,其中 R^1 是在对位取代和在其它位置任选取代的苯基。

[0059] 实施方案 A7. 实施方案 A6 的方法,其中 R^1 是在对位被 Br 或 Cl 取代和在其它位置被 1-2 个卤素任选取代的苯基。

[0060] 实施方案 A8. 实施方案 A7 的方法,其中 R^1 是在对位被 Br 或 Cl 取代的苯基。

[0061] 实施方案 A9. 如发明概述中所述的方法,其中 R^4 为 C_1-C_{14} 烷基、 C_2-C_{14} 烷氧基烷基、 C_2-C_{14} 羟基烷基或苄基。

[0062] 实施方案 A10. 实施方案 A9 的方法,其中 R^4 为 C_1-C_{14} 烷基、 C_2-C_{14} 烷氧基烷基或 C_2-C_{14} 羟基烷基。

[0063] 实施方案 A11. 实施方案 A10 的方法,其中 R^4 为 C_1-C_8 烷基、 C_2-C_8 烷氧基烷基或 C_2-C_8 羟基烷基。

[0064] 实施方案 A12. 实施方案 A11 的方法,其中 R^4 为 C_1-C_8 烷基或 C_2-C_8 烷氧基烷基。

[0065] 实施方案 A13. 实施方案 A12 的方法,其中 R^4 为 C_1-C_4 烷基。

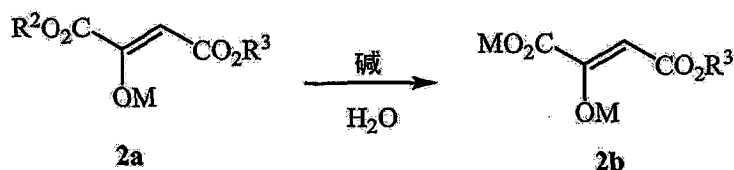
[0066] 实施方案 B1. 如发明概述中所述的方法,其中所述链烷醇是甲醇或乙醇。

- [0067] 实施方案 B2. 实施方案 B1 的方法,其中所述链烷醇是乙醇。
- [0068] 实施方案 B3. 如发明概述中所述的方法,其中所述第一部分水与所述式 2a 的化合物的体积比范围为 10 至 0.01。
- [0069] 实施方案 B4. 实施方案 B3 的方法,其中所述第一部分水与所述式 2a 的化合物的体积比范围为 6 至 1。
- [0070] 实施方案 B5. 实施方案 B4 的方法,其中所述第一部分水与所述式 2a 的化合物的体积比范围为 3 至 2。
- [0071] 实施方案 B6. 如发明概述中所述的方法,其中所述第一部分水与所述链烷醇的体积比范围为 0.01 至 100。
- [0072] 实施方案 B7. 实施方案 B6 的方法,其中所述第一部分水与所述链烷醇的体积比范围为 1 至 50。
- [0073] 实施方案 B8. 实施方案 B7 的方法,其中所述第一部分水与所述链烷醇的体积比范围为 5 至 10。
- [0074] 实施方案 B9. 如发明概述中所述的方法,其中所述第一碱是碱金属氢氧化物。
- [0075] 实施方案 B10. 实施方案 B9 的方法,其中所述碱金属氢氧化物是氢氧化钠或氢氧化钾。
- [0076] 实施方案 B11. 实施方案 B10 的方法,其中所述碱金属氢氧化物是氢氧化钠。
- [0077] 实施方案 B12. 实施方案 B9 的方法,其中所述第一碱与所述式 2a 的化合物的摩尔比范围为 0.5 至 2。
- [0078] 实施方案 B13. 实施方案 B12 的方法,其中所述第一碱与所述式 2a 的化合物的摩尔比范围为 0.7 至 1.5。
- [0079] 实施方案 B14. 实施方案 B13 的方法,其中所述第一碱与所述式 2a 的化合物的摩尔比范围为 0.9 至 1.2。
- [0080] 实施方案 B15. 如发明概述中所述的方法,其中所述第一所得溶液的 pH 范围为 11 至 13。
- [0081] 实施方案 B16. 如发明概述中所述的方法,其中步骤 (1) 在 5 至 40°C 范围内的温度下进行。
- [0082] 实施方案 B17. 实施方案 B16 的方法,其中所述温度在 20 至 30°C 的范围内。
- [0083] 实施方案 C1. 如发明概述中所述的方法,其中使包含所述式 2b 的化合物的所述第一所得溶液与所述式 3 的化合物或其酸式盐接触。
- [0084] 实施方案 C2. 如发明概述中所述的方法,其中所述式 3 的化合物或其酸式盐与所述式 2a 的化合物的摩尔比范围为 0.6 至 1.2。
- [0085] 实施方案 C3. 实施方案 C2 的方法,其中所述式 3 的化合物或其酸式盐与所述式 2a 的化合物的摩尔比范围为 0.6 至 1.0。
- [0086] 实施方案 C4. 实施方案 C3 的方法,其中所述式 3 的化合物或其式酸盐与所述式 2a 的化合物的摩尔比范围为 0.7 至 0.9。
- [0087] 实施方案 C5. 如发明概述中所述的方法,其中所述第二碱是碱金属氢氧化物。
- [0088] 实施方案 C6. 实施方案 C5 的方法,其中所述碱金属氢氧化物是氢氧化钠或氢氧化钾。

- [0089] 实施方案 C7. 实施方案 C6 的方法, 其中所述碱金属氢氧化物是氢氧化钠。
- [0090] 实施方案 C8. 实施方案 C5 的方法, 其中所述第二碱与所述式 3 的化合物的摩尔比范围为 2 至 0.5。
- [0091] 实施方案 C9. 实施方案 C8 的方法, 其中所述第二碱与所述式 3 的化合物的摩尔比范围为 1.2 至 0.8。
- [0092] 实施方案 C10. 如发明概述中所述的方法, 其中所述第二所得溶液的 pH 范围为 9 至 12。
- [0093] 实施方案 C11. 实施方案 C10 的方法, 其中所述 pH 范围为 10.5 至 11.5。
- [0094] 实施方案 C12. 如发明概述中所述的方法, 其中步骤 (2) 在 0 至 40°C 范围内的第一温度下进行, 并且后来升高到 10 至 70°C 范围内的第二温度。
- [0095] 实施方案 C13. 实施方案 C12 的方法, 其中所述第一温度在 20 至 40°C 的范围内, 且所述第二温度在 50 至 65°C 的范围内。
- [0096] 实施方案 D1. 如发明概述中所述的方法, 其中步骤 (3) 中所添加的酸是无机酸。
- [0097] 实施方案 D2. 实施方案 D1 的方法, 其中所述酸是硫酸或盐酸。
- [0098] 实施方案 D3. 如发明概述中所述的方法, 其中在步骤 (3) 中添加所述酸后, 所述第二所得溶液的 pH 范围低于 3。
- [0099] 实施方案 D4. 实施方案 D3 的方法, 其中所述 pH 范围为 1 至 2。
- [0100] 实施方案 D5. 如发明概述中所述的方法, 其中步骤 (3) 在 30 至 55°C 范围内的第一温度下进行, 并且后来降低到 0 至 20°C 范围内的第二温度。
- [0101] 实施方案 D6. 实施方案 D5 的方法, 其中所述第一温度在 40 至 45°C 的范围内, 且所述第二温度在 0 至 10°C 的范围内。
- [0102] 实施方案 E1. 如发明概述中所述的制备式 4 的化合物的方法, 其中所述氯化剂选自氯、次氯酸、硫酰氯、次氯酸钠、次氯酸钙和次氯酸钾。
- [0103] 实施方案 E2. 如发明概述中所述的制备式 6 的化合物的方法, 其中所述氯化物置换剂选自磷酰氯、亚硫酰氯、草酰氯、光气、双光气和三光气。
- [0104] 在以下路线 1-6 中, 除非另有说明, R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 在式 1 至 8 的化合物中的定义如以上在发明概述和实施方案的描述中所定义。
- [0105] 路线 1 和 2 中说明本发明的用于制备式 1 的任选 2- 取代的 1,6- 二氢 -6- 氧代 -4- 嘧啶羧酸化合物的方法。如路线 1 中所示, 在第一步骤中, 将包含式 2a 的草乙酸二酯盐、低级链烷醇 (即 C_1 - C_4 链烷醇) 和水的混合物与包含溶于水中的碱的溶液混合。所述碱的量足够使包含式 2b 的盐的所得溶液的 pH 范围为约 10 至约 14。在该 pH 范围内, 相信式 2a 上 OM 孛位的酯基被选择性皂化, 形成式 2b 的相应 CO_2M 基团。

[0106] 路线 1

[0107]



[0108] 其中 M 为碱金属, 且 R^1 和 R^3 独立地为 C_1 - C_4 烷基。

[0109] 典型地,通过将式 2a 的盐添加到 C_1-C_4 链烷醇和水的混合物中来形成包含式 2a 的草乙酸二酯盐、 C_1-C_4 链烷醇和水的混合物,但其它添加顺序也是可能的。而且,通过将相应的草乙酸二酯与含有约一当量钠或钾氢氧化物或醇盐的链烷醇和 / 或水混合,可原位制备式 2a 的草乙酸二酯盐。包含式 2a 的草乙酸二酯盐、 C_1-C_4 链烷醇和水的混合物典型地作为溶液存在,其中式 2a 的草乙酸二酯盐完全溶解,但是取决于链烷醇和水的量,其也可以是悬浮液,其中一些式 2a 的草乙酸二酯盐保持未溶解。尽管式 2a 的钾盐对于该方法作用令人满意,但钠盐是优选的,因为它以极好的收率方便地制备。尽管多种载碳部分可以用作 R^2 和 R^3 ,但是出于成本和方便性的原因,低级烷基(即 C_1-C_4 烷基),即甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基是最令人满意的,并且短烷基如乙基作用良好。

[0110] C_1-C_4 链烷醇选自可能的 C_1-C_4 链烷醇,即甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、仲丁醇、叔丁醇及其混合物。已经发现任选含有变性醇如异丙醇的乙醇对于该反应作用良好,但可以使用其它 C_1-C_4 链烷醇如甲醇。由于混合物包含水,所以乙醇可以方便地作为其 95% 乙醇 -5% 水共沸物使用。典型地,在添加碱前,混合物中水与式 2a 的化合物的体积比范围为约 0.01 至约 10,更典型地为约 1 至约 6,最典型地为约 2 至约 3。最典型地,在添加碱前,混合物中水 - 链烷醇混合物与式 2a 的化合物的体积比范围为约 2 至约 6。典型地,在添加碱前,混合物中水与链烷醇的体积比范围为约 0.01 至约 100,更典型地为约 1 至约 50,最典型地为约 5 至约 10。当乙醇用作 C_1-C_4 链烷醇时,相对于式 2a 的化合物,约 2.5 体积的约 15wt% 乙醇 - 水混合物作用良好。

[0111] 将包含式 2a 的草乙酸二酯盐、 C_1-C_4 链烷醇和水的混合物与碱的水溶液混合。优选地,将碱的水溶液添加到包含式 2a 的草乙酸二酯盐、 C_1-C_4 链烷醇和水的混合物中,因为这种添加顺序防止式 2a 的化合物临时暴露于过量的碱。碱需要足够强以提供约 10 至 14 的 pH 范围。最方便和廉价地,碱为碱金属氢氧化物,如氢氧化钠或氢氧化钾。典型地,相对于式 2a 的化合物,使用约 0.5 至约 2,更典型地为约 0.7 至约 1.5,且最典型地为约 0.9 至约 1.2 摩尔当量的碱。相信该量的碱皂化式 2a 的化合物,形成式 2b 的化合物,同时提供约 10 至 14 的最终 pH 范围。优选地,选择碱的量以使最终 pH 范围为约 11 至 13。

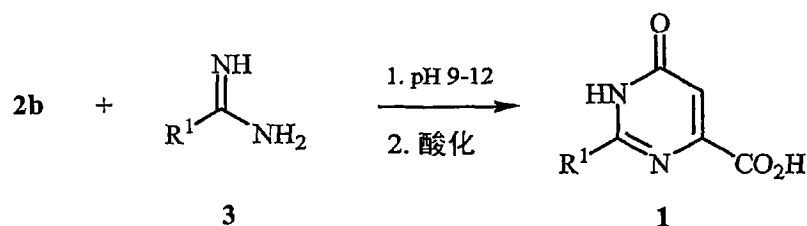
[0112] 碱作为水溶液添加到包含式 2a 的草乙酸二酯盐、 C_1-C_4 链烷醇和水的混合物中。典型地,碱的水溶液包含约 1 至 50wt% 的碱,更典型地为约 10 至 40wt% 的碱,且最典型地为约 20 至 30wt% 的碱。在添加碱水溶液的过程中,典型地将反应混合物的温度保持在约 5 至 40°C,且更典型地为约 20 至 30°C(例如约 25°C)。

[0113] 路线 1 的方法形成主要含有式 2b 的草乙酸单烷基酯盐化合物的水解产物混合物,通常为溶液的形式。该溶液典型地以未精制的形式直接用于下一步骤。尽管中间体式 2b 的草乙酸单烷基酯盐化合物典型地未经分离,但基于整个方法的高收率,合理地相信路线 1 所示步骤的式 2b 的化合物的收率为 80 至 90% 的级别。

[0114] 如路线 2 中所示,在下一步骤中,通过使在第一步骤中形成的包含式 2b 的化合物的水解产物混合物与式 3 的甲脒反应,制备式 1 的化合物。

[0115] 路线 2

[0116]



[0117] 典型地,相对于所用的式 2a 的二烷基酯,将约 0.6 至约 1.2,更典型地为约 0.6 至约 1,最典型地为约 0.7 至约 0.9 摩尔当量的式 3 的甲脒用于制备式 2b 的中间体化合物。式 3 的甲脒可以为其游离碱的形式,或者为盐如其盐酸盐的形式。尽管可将水解产物混合物添加到式 3 的甲脒中,但典型地将甲脒添加到水解产物混合物中。可以使甲脒直接与水解产物混合物接触,或者可以将它作为在合适溶剂如水或低级链烷醇中的溶液添加。

[0118] 典型地,使式 3 的甲脒与水解产物混合物在约 0 至约 40°C,更典型地约 20 至约 40°C,优选约 20 至约 30°C 的温度下接触。如下所述,通常随后升高温度以加速反应的完成。

[0119] 对于该反应步骤,所形成的溶液的 pH 范围需要为约 9 至约 12,优选约 10 至约 12,更优选约 10.5 至约 11.5。因此添加足够量的碱以提供该 pH 范围。如果以其游离碱形式使用式 3 的甲脒,则获得约 9 至 12 的范围所需添加的额外碱量可为零。然而,如果式 3 的甲脒为盐的形式,例如作为其盐酸盐,则需要添加足够量的碱以提供所需的 pH 范围。尽管可以在将甲脒添加到水解产物混合物之前将碱添加到甲脒盐或其溶液中,或者可以在添加甲脒盐之前将碱添加到水解产物混合物中,但优选在添加甲脒盐之后将碱添加到水解产物混合物中。碱需要足够强以提供所需的 pH;碱金属氢氧化物如氢氧化钠或氢氧化钾对于该目的作用良好。当式 3 的甲脒为盐的形式时,相对于甲脒,碱的摩尔当量范围典型地为约 0.5 至约 2,且更典型地为约 0.8 至约 1.2。典型地,将碱溶于溶剂如水中,然后添加到反应混合物中。

[0120] 在将式 3 的甲脒与水解产物以及为提供反应混合物中约 9 至 12 的 pH 范围所需量的碱混合之后,通常将反应混合物加热以加速反应的完成。为了这个目的,典型地将温度调整到约 10 至约 70°C,且更典型地为约 50 至约 65°C。

[0121] 反应形成作为其羧酸盐的式 1 的化合物,它通常溶于反应混合物中。为了分离式 1 的化合物,典型地将反应混合物冷却到约 55°C 或更低的温度(例如约 30 至 55°C,通常方便地为约 45°C),添加酸以酸化反应混合物并将式 1 的化合物从其羧酸盐转化为其游离酸形式。常用的无机酸如盐酸、硫酸或磷酸作用良好。添加的酸量足够将反应混合物的 pH 降至低于约 3,典型地在约 1 至约 2 的范围内。通常在这些条件下,式 1 的产物会结晶。然后优选地将反应混合物冷却到约 0 至约 10°C 的范围以促进结晶,并通过过滤收集固体产物,洗涤并干燥。如果式 1 的产物不形成固体,则可以通过用合适的与水不混溶的溶剂如乙醚、二氯甲烷或乙酸乙酯萃取反应混合物、干燥并蒸发溶剂来分离它。

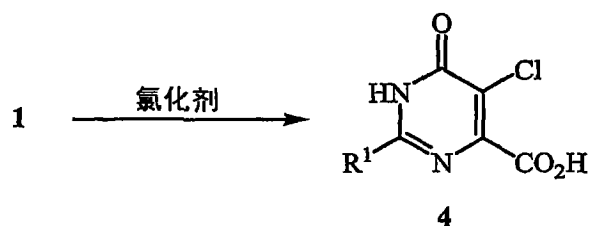
[0122] 路线 1 和 2 的方法例示于实施例 1 的步骤 B 中。可通过本领域已知的方法制备式 3 的甲脒化合物,包括美国专利 4,323,570 和 4,012,506 中教导的改良方法。式 3 的化合物的制备例示于实施例 1 的步骤 A 中。

[0123] 因此,根据前述方法,可由式 2a 和 3 的化合物以良好的收率方便地制备式 1 的 1,6-二氢-6-氧代-4-嘧啶羧酸化合物。然后可使用另外的反应步骤,将通过该方法制备的式 1 的 1,6-二氢-6-氧代-4-嘧啶羧酸化合物转化为多种任选取代的 4-嘧啶羧酸和酯。

[0124] 路线 3 中所示的第一后续反应通过使式 1 的化合物与氯化剂接触来制备式 4 的化合物。

[0125] 路线 3

[0126]



[0127] 该方法包括用氯置换 1,6-二氢-6-氧代-4-嘧啶基环 4-位上的氢。如本领域中所知,多种氯化剂(即用氯置换有机分子中氢原子的试剂)可以用于这种类型的转化。下面描述的是当氯化剂为氯、次氯酸、硫酰氯或无机次氯酸盐如次氯酸钠、次氯酸钙和次氯酸钾时该方法的示例程序。

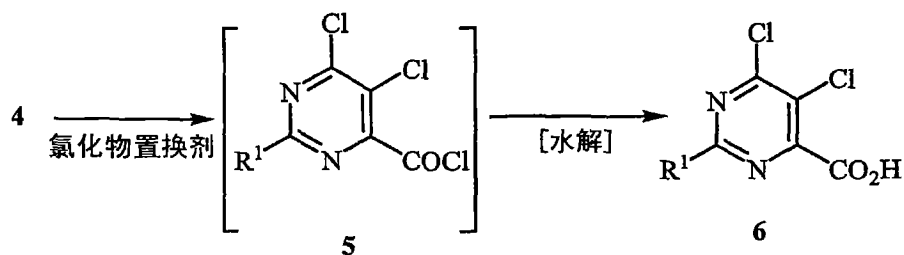
[0128] 在一个程序中,将式 1 的化合物悬浮在惰性溶剂中,典型地为约 3 至 6 体积的水,其任选含有 0.5 至 3.5 摩尔当量的无机酸,优选盐酸。在约 10 至约 35°C 和良好搅拌下,添加约 0.95 至约 1.2 摩尔当量的氯化剂,优选氯或次氯酸(HOCl)。如果使用次氯酸,可以通过将至少 1 摩尔当量无机酸添加到式 1 的化合物的悬浮液中,然后添加典型地作为 5 至 14% 水溶液的无机次氯酸盐,优选次氯酸钠(NaOCl)来原位产生它。可以通过用惰性气体清洗或者通过添加还原剂如亚硫酸钠来除去过量的氯化剂。如果式 4 的产物形成固体,则可以通过过滤分离它。如果式 4 的产物不形成固体,则可以通过用与水不混溶的溶剂如乙醚、二氯甲烷或乙酸乙酯萃取含水反应混合物、干燥并蒸发萃取溶剂来分离它。该程序例示于实施例 1 的步骤 C1 中。

[0129] 在另一个程序中,将式 1 的化合物溶解在惰性溶剂中,优选为约 1.5 至约 4 体积的水,其任选含有约 0 至 3.5 摩尔当量的无机碱,优选氢氧化钠或氢氧化钾。在约 0 至约 70°C,典型地为约 10 至 35°C 和良好搅拌下,将约 0.95 至约 1.2 摩尔当量的氯化剂,优选氯或次氯酸钠(NaOCl,典型地作为 5 至 14% 的水溶液)添加到反应混合物中。当将次氯酸钠用作氯化剂时,相对于式 1 的化合物,碱的量优选为约 0.85 至 1.2 摩尔当量。可以通过用惰性气体清洗或者通过添加还原剂如亚硫酸钠来除去过量的氯化剂。然后通过添加无机碱如浓盐酸来酸化反应混合物,将 pH 降至约 0.5 至 3 并产生游离酸形式的式 4 的化合物。如果式 4 的产物为固体,则可以通过过滤分离它。如果式 4 的产物不是固体,则可以通过用与水不混溶的溶剂如乙醚、二氯甲烷或乙酸乙酯萃取含水反应混合物、干燥并蒸发萃取溶剂来分离它。该程序例示于实施例 1 的步骤 C2 中。

[0130] 路线 4 所示的第二后续反应通过使式 4 的化合物与氯化物置换剂接触来制备式 6 的化合物。

[0131] 路线 4

[0132]



[0133] 该方法包括用氯置换 1,6-二氢-6-氧代-4-嘧啶基环上的 6-氧代官能团。如本领域中所知,多种氯化物置换剂(即用氯置换有机分子中羟基部分的试剂)可以用于这种类型的转化。由于羧酸官能团上的羟基部分也可以被氯置换,所以与氯化物置换剂接触通常导致形成中间体式 5 的酰氯,其中 R¹ 为 H 或任选取代的碳部分,它在反应物处理过程中与水接触后水解以提供式 6 的化合物。下面描述的是当氯化物置换剂为磷酰氯、亚硫酰氯、草酰氯、光气、双光气或三光气时该方法的示例程序。

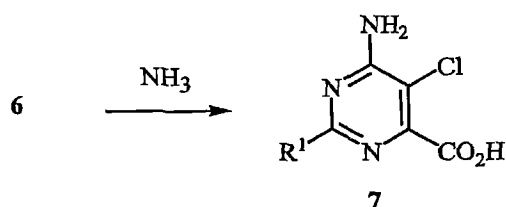
[0134] 在一个程序中,将式 4 的化合物与约 2 至约 4 摩尔当量的氯化物置换剂如磷酰氯混合。反应混合物中还任选包含约 0.05 至 1.0 摩尔当量的 N,N-二甲基甲酰胺(DMF),典型地不含添加的溶剂。将反应混合物保持在约 10 至约 100°C 的温度下,典型地为约 70 至约 95°C。可以通过在约 6 至 30kPa 的压力下蒸馏来方便地除去过量的磷酰氯。然后将反应混合物(相信它由式 5 的酰氯中间体和聚合氯磷酸组成)小心地添加到任选含有约 20 至 40% 与水混溶的有机共溶剂(优选叔丁醇)的水中。混合物中约 25wt% 叔丁醇作用良好。如果式 6 的产物是固体,则可进一步用水稀释所得混合物以促进结晶。然后将式 6 的结晶产物的悬浮液过滤,用水洗涤,并典型地干燥。如果式 6 的产物不形成固体,则可以通过用合适的与水不混溶的溶剂如乙醚、二氯甲烷或乙酸乙酯萃取反应混合物并干燥溶液来分离它。可以将溶剂蒸发以分离式 6 的化合物,或者如果溶剂适合下一反应,则可以直接使用溶液。该程序例示于实施例 1 的步骤 D1 中。

[0135] 在另一个程序中,将式 4 的化合物与约 2 至 4 体积的非质子有机溶剂如乙酸乙酯、四氢呋喃或 1,2-二氯乙烷、任选的约 0.02 至 0.2 摩尔当量的 N,N-二甲基甲酰胺以及约 2.0 至约 3.0 摩尔当量的氯化物置换剂(优选亚硫酰氯、草酰氯或光气)混合。将反应混合物典型地保持在约 20 至 100°C 下,优选约 50 至 70°C,典型地保持 2 至 12h。然后在搅拌下将反应混合物(相信它由式 5 的酰氯中间体组成)小心地添加到水中。可以如关于第一程序所述分离式 6 的产物或者形成溶液。该程序例示于实施例 1 的步骤 D2 中。

[0136] 路线 5 所示的第三后续反应通过使式 6 的化合物与氨接触来制备式 7 的化合物。

[0137] 路线 5

[0138]



[0139] 该方法包括用氨基官能团置换嘧啶基环 6-位上的氯。如本领域中所知,这种类型的转化通常包括使 6-氯嘧啶化合物与氨接触。典型地氨由供应气缸提供,或者作为溶剂中的浓溶液(例如氢氧化铵)提供,但氨也可以通过使铵盐如氯化铵或硫酸铵与碱接触来原

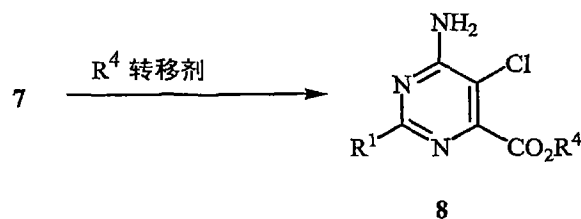
位形成。下面描述示例性程序。

[0140] 在该程序中,将式 6 的化合物与溶剂中的氨混合。尽管如果存在另一种碱,则化学计量上只需要约 1 摩尔当量的氨,但典型地氨是唯一存在的碱,且使用 3 至 7 摩尔当量的氨以获得快速的反应速率。可以使用多种惰性溶剂,包括水、链烷醇如乙醇以及醚如四氢呋喃;水是廉价的且通常作用良好。将反应混合物保持在约 0 至 100°C,典型地约 80 至 90°C 范围内的温度和典型地在约 100(即大气压)至约 500kPa 范围内的压力下。在这些条件下,反应典型地在约 1 至 5h 内完成。可以如下分离式 7 的产物:将混合物冷却,任选地排出过量的压力,蒸馏以除去过量的氨和溶剂,添加 1 至 2 摩尔当量的无机酸,优选盐酸水溶液,以将 pH 降至约 2。如果式 7 的产物形成固体,则可以通过过滤、用水洗涤并干燥来收集它。如果式 7 的产物不形成固体,则可以通过用合适的与水不混溶的溶剂如乙醚、二氯甲烷或乙酸乙酯萃取反应混合物、干燥并蒸发溶剂来分离它。该程序例示于实施例 1 的步骤 E 中。

[0141] 路线 6 所示的第四后续反应通过使式 7 的化合物与 R⁴ 转移剂接触来制备式 8 的化合物。

[0142] 路线 6

[0143]



[0144] 其中 R⁴ 为任选取代的碳部分。

[0145] 该方法包括将式 7 的化合物上的羧酸基团 (CO₂H) 转化为式 8 的化合物上相应的酯基 (CO₂R⁴)。将羧酸转化为酯是有机化学中最古老的已知转化之一,且多种程序是已知的。关于综述,参见例如 C. A. Buehler 和 D. E. Pearson, Survey of Organic Syntheses, Wiley-Interscience, New York, 1970, pp. 802-827。大多数直接程序包括在酸催化剂或脱水偶联剂的存在下,使羧酸与醇(例如 R⁴OH)接触,或者也典型地在酸催化剂的存在下,与提供醇部分并且消耗所形成的水的化合物(例如原酸酯、碳酸酯)接触,或者在碱的存在下,使羧酸与其中 R⁴ 基团与离核体结合的烷化剂型化合物(例如 R⁴X, 其中 X 为亲核反应离去基团,也称为离核体)接触。这样的脱水偶联剂如二环己基碳二亚胺、N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺、1-丙烷膦酸环酐(1-propanephosphonic acid cyclic anhydride) 和羰基二咪唑在本领域中是公知的,但从其成本和可能干扰氨基的角度而言,酸催化剂是从式 7 的化合物和式 R⁴OH 的醇制备式 8 的化合物的优选手段。在路线 6 的方法中,化合物如式 R⁴OH 的醇、原酸酯(例如 (R⁴O)₃CR^a, 其中 R^a 为 H、OR⁴ 或任选取代的碳部分)、碳酸酯(例如 R⁴OC(O)OR⁴) 和式 R⁴X 的化合物是 R⁴ 转移剂,因为它们提供将式 7 的化合物的羧酸基团转化为式 8 的化合物的酯基所需的 R⁴ 部分。如本公开和权利要求中所定义,“R⁴ 转移剂”指能够将基团 R⁴ 转移至羧酸基团(即 CO₂H) 或衍生的羧酸根酸阴离子(即 CO₂θ) 以形成相应的酯(即 CO₂R⁴) 的化合物。当它们在反应温度下为液体并且具有相对适度的分子复杂性和尺寸(例如分子量小于 200, 优选小于 150) 时,作为 R⁴ 转移剂的式 R⁴OH 的醇和相应的式 (R⁴O)₃CR^a 的原酸酯以及式 R⁴OC(O)OR⁴ 的碳酸酯的酸催化反应作用最好。用

R^4X 作为 R^4 转移剂的反应对于具有小和大结构尺寸及复杂性的 R^4 基团都作用良好。下面描述该方法的示例性程序。

[0146] 在使用式 R^4OH 的醇作为 R^4 转移剂,用酸催化剂的程序中,将式 7 的化合物与典型地约 2 至 10 体积的式 R^4OH 的醇和作为催化剂的强酸混合。强质子酸的 pK_a 小于 3。有用的强质子酸的实例包括磷酸、硫酸、氯化氢、三氟乙酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、甲磺酸和三氟甲磺酸。酸优选是浓缩的并且含有尽可能少的水。可以通过将亚硫酸氯添加到醇中来有利地产生氯化氢。有用的强质子酸还包括固体催化剂如磺化聚苯乙烯和全氟化离子交换树脂如 **Nafion®**。浓硫酸是对该方法作用良好的廉价酸。除了质子酸外,路易斯酸如三氟化硼(例如醚合 BF_3)也可以用作强酸。典型地,相对于式 7 的化合物,使用约 2 至 4 摩尔当量的酸,但也可以使用更少或更多的量。典型地在最后将酸添加到反应混合物中。添加酸可能是高度放热的,所以可能需要冷却反应混合物以保持期望的反应温度并防止醇过度沸腾。典型地,将反应混合物保持在约 20 至 $100^\circ C$ 的温度下,通常在 $70^\circ C$ 左右。在这些条件下,反应典型地在约 2 至 24h 内达到最大转化。可以通过蒸馏出所产生的水来加速反应并得到更高的酯转化率;添加更多的醇和/或酸催化剂可能是期望的以补偿任何与水一起蒸馏出的反应混合物。在反应完成时,如果醇具有足够低的沸点,则可将混合物浓缩以除去大部分醇 (R^4OH)。这样的浓缩还可以除去挥发性酸如氯化氢。可以通过过滤除去聚合酸催化剂。将反应混合物典型地冷却到约 0 至 $35^\circ C$,并用水稀释,典型地为 4 到 8 体积。如果需要滴定至特定 pH,则通过添加碱(例如烷基金属和碱土金属氢氧化物和碳酸盐如氢氧化钠、氢氧化钙和碳酸钠)和酸(例如乙酸、盐酸、硫酸)来典型地将 pH 调整至约 5 至 10,最典型地为 7 左右。如果式 8 的产物形成固体,则可以通过过滤、洗涤并干燥来分离它。如果式 8 的产物不形成固体,则可以通过用与水不混溶的溶剂如乙醚、二氯甲烷或乙酸乙酯萃取、干燥溶液并蒸发溶剂来分离它。通常可以通过将含水混合物酸化到约 pH 2 并浓缩混合物以引起式 7 的化合物的分离来回收未反应的起始式 7 的化合物。该程序例示于实施例 1 的步骤 F1 中。

[0147] 在使用式 $(R^4O)_3CR^a$ 的原酸酯或式 $R^4OC(O)OR^4$ 的碳酸酯作为 R^4 转移剂的程序中,也典型地使用强酸作为催化剂。最常用的原酸酯是原甲酸酯(即 R^a 为 H)和原乙酸酯(即 R^a 为 CH_3)。在不存在其它 R^4 转移剂的情况下,相对于式 7 的羧酸,在化学计量上需要至少一摩尔当量的式 $(R^4O)_3CR^a$ 的原酸酯或式 $R^4OC(O)OR^4$ 的碳酸酯以制备酯,但典型地使用约 2 至 8 摩尔当量以迅速获得酯的高收率和充当溶剂。反应混合物中也可以包含其它溶剂如醚如四氢呋喃和对二氧杂环己烷和式 R^4OH 的醇,它们在反应条件下也可以充当 R^4 转移剂。如果反应混合物中包含额外的溶剂,则相对于式 7 的化合物,它典型地以至多约 10 体积存在。通常,与对用醇酯化有用的相同的酸对用原酸酯和碳酸酯酯化也有用。相对于式 7 的化合物,典型地使用约 2 至 4 摩尔当量的酸,但也可以使用更少或更多的量。典型地在最后将酸添加到反应混合物中。在添加酸的过程中可能需要冷却以防止过高的温度。典型地将反应混合物保持在约 20 至 $100^\circ C$ 的温度下,最典型地为约 70 至 $80^\circ C$ 。在这些条件下,反应典型地在约 4 至 24h 内完成。如果沸点允许,则可以通过蒸馏或蒸发来除去过量的原酸酯、碳酸酯、醇和/或酸催化剂以得到浓缩的残余物。可以使用与关于使用式 R^4OH 的醇作为 R^4 转移剂的前述程序所述的技术类似的技术来处理反应混合物并分离式 8 的酯产物。该程序例示于实施例 1 的步骤 F2 中。

[0148] 在使用式 R^4X 的化合物作为 R^4 转移剂的程序中, X 为离核体。式 R^4X 的化合物通常被称为烷化剂,但是除了烷基, R^4 也可以为任选取代的碳部分。典型地, X 为酸的共轭碱。常见离核体包括卤素(例如 Cl 、 Br 、 I)、硫酸酯如 $OS(O)_2OR^4$ 和磺酸酯如 $OS(O)_2CH_3$ (甲磺酸酯)、 $OS(O)_2CF_3$ 、 $OS(O)_2Ph-p-CH_3$ (对甲苯磺酸酯)。然而,用于形成酯的离核体还包括焦碳酸酯、硅酸酯和磷酸酯。当 R^4 转移剂为氧鎓盐(例如 $O(R^4)_3^+BF_4^-$) 时,离核体还包括醚(例如 R^4OR^4)。典型地在极性溶剂如丙酮、乙腈或二甲亚砜(DMSO)中并且在碱的存在下,使式 7 的化合物与式 R^4X 的化合物接触。相对于式 7 的化合物,典型地使用约 1 至 2 当量的式 R^4X 的化合物和碱。合适的碱包括有机胺如三丁胺和 N,N -二异丙基乙胺以及无机碱如碱金属和碱土金属碳酸盐、氧化物、氢氧化物和磷酸盐(例如 Na_2CO_3 、 K_2CO_3 、 $LiOH$ 、 Li_2O 、 $NaOH$ 、 KOH 、 Na_3PO_4 、 K_3PO_4)。可以依次或同时添加碱和式 R^4X 的化合物。典型地将反应混合物保持在约 0 至 $120^\circ C$ 的温度下,更典型地为约 10 至 $80^\circ C$ 。保持良好的搅拌是重要的,尤其是如果碱是不易溶于反应溶剂的无机碱。反应速率主要取决于条件而改变,但反应典型地在约 1 至 24h 内完成。为了处理反应混合物,可以通过减压蒸发或蒸馏来除去过量的溶剂、 R^4X 和/或碱,并且可以通过用酸萃取来中和或除去过量的碱。如果式 8 的化合物是固体,则用水(例如约 4 至 10 体积)稀释反应混合物通常导致式 8 的化合物结晶,然后通过过滤、洗涤并干燥来收集它。如果式 8 的化合物不从含水混合物中结晶,则使用与水不混溶的溶剂如乙醚、二氯甲烷或乙酸乙酯萃取它,将溶液干燥并蒸发溶剂以剩下式 8 的化合物。该程序例示于实施例 1 的步骤 F3 中。

[0149] 已经报导式 7 和 8 的化合物具有生物学效用。特别地,PCT 专利公开 W0 2005/063721 公开了式 7 和 8 的化合物,其中 R^1 为例如环丙基或在苯基对位被 Br 或 Cl 取代的苯基,且 R^4 为例如 C_1 - C_{14} 烷基、 C_2 - C_{14} 烷氧基烷基、 C_2 - C_{14} 羟基烷基或苄基,它们用作除草剂。

[0150] 无需进一步详细说明,相信本领域技术人员使用前面的描述可以最大程度地利用本发明。因此,以下实施例应理解为仅仅是示例性的,而非限制本发明。以下实施例中的步骤例示整个合成转化中的每个步骤的程序,并且用于每个步骤的原料可能不一定由其程序在其它实施例或步骤中描述的特定制备操作来制备。 1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱以四甲基硅烷低磁场的 ppm 报导;“s”指单峰,“m”指多重峰,“brs”指宽单峰。

[0151] 实施例 1

[0152] 6-氨基-5-氯-2-环丙基-4-嘧啶羧酸甲酯的制备

[0153] 步骤 A:环丙烷甲脒一盐酸盐的制备

[0154] 用氮冲洗装配有热电偶、表面下气体供应线、氯化氢气缸、气缸平衡和氮扩散器的 1-L 反应器,并投入环丙腈(100g, 1.5mol)、甲醇(48g, 1.5mol)和甲苯(400mL)。将反应混合物保持在 $15^\circ C$ 和轻微的氮正压下,同时经 2h 将无水氯化氢(57g, 1.55mol)供入反应混合物表面以下。然后将反应混合物在 $23^\circ C$ 下搅拌 16h。通过经 2h 将氮鼓入反应混合物表面以下并通过水洗涤器排出废气来清洗过量的氯化氢。将混合物冷却到 $5^\circ C$,然后经 10 分钟添加氨在甲醇中的溶液(240mL 7M 溶液, 1.7mol),同时将温度保持低于 $25^\circ C$ 。再放置 1h 后,将反应混合物减压蒸馏以除去过量的甲醇。将产物过滤、用甲苯(100mL)洗涤并抽吸干燥,得到 170g(94% 收率)标题化合物,为固体。

[0155] 1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.8(br s, 4H), 1.84(m, 1H), 1.1(m, 4H)。

[0156] 步骤 B :2-环丙基-1,6-二氢-6-氧代-4-嘧啶羧酸的制备

[0157] 向装配有 pH 计、温度探头和定量加液漏斗的 500-mL 夹套式反应器中投入变性乙醇（含有 5% 2-丙醇, 30mL）和水（150mL）。搅拌反应混合物, 同时经 10 分钟添加草乙酸二乙酯钠盐（70g, 0.33mol）。经 1h 将 25% NaOH 水溶液（14g, 56mL, 0.35mol）定量添加到搅拌的旋涡中, 同时将温度保持在 25 至 30°C 的范围内。将反应混合物在 30°C 下再搅拌 30 分钟, 并添加环丙烷甲脒一盐酸盐（32wt% 水溶液, 32g, 0.267mol）。经约 1h, 在 30 至 35°C 范围内的温度下添加 25% NaOH 水溶液（31g, 0.19mol）, 从而将 pH 保持在 10.5-11.5 的范围内。然后经 1h 的时间将所得有机混合物逐渐加热至 60°C, 并在相同的温度下再保持 30 分钟。将反应混合物冷却到 45-50°C, 在约 45°C 下, 经 1h 添加盐酸（37wt. % 水溶液, 50mL, 0.60mol）（注意: 起泡）, 直到 pH 达到约 1.5。将反应混合物冷却到 5°C 并过滤。用水（3x 20mL）洗涤所得湿饼、抽吸干燥并在 70°C 的真空烘箱中干燥 16h, 得到 42g（85% 收率）标题化合物, 为米色固体（HPLC 测定法测量纯度为 97%）, 在 235-236°C 分解。

[0158] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.58 (s, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.0 (m, 4H)。

[0159] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 169.2, 169.0, 157.3, 116.8, 17.7, 14.1。

[0160] 步骤 C1 :5-氯-2-环丙基-1,6-二氢-6-氧代-4-嘧啶羧酸的制备

[0161] 向具有顶部搅拌器、热电偶和加液漏斗的 2-L Morton 烧瓶中投入 2-环丙基-1,6-二氢-6-氧代-4-嘧啶羧酸（161g, 0.90mol）、盐酸（37wt. % 水溶液, 300g, 250mL, 3mol）和水（400mL）。将反应混合物在 5-10°C 下搅拌, 并经 2h 添加次氯酸钠（14wt% 水溶液, 522g, 0.99mol）。将反应混合物在 10-12°C 下保持 1h, 直到使用亚硫酸钠的 KI-淀粉试纸测试显示没有剩余次氯酸盐。将所得混合物冷却并过滤。用冷水（160mL）洗涤收集的固体, 并在 50°C 的真空烘箱中干燥至恒重, 得到 169g（88% 收率）标题化合物, 为在 189-190°C 下熔化的固体。

[0162] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.4 (br s, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.0 (m, 4H)。

[0163] 步骤 C2 :5-氯-2-环丙基-1,6-二氢-6-氧代-4-嘧啶羧酸的另一种制备

[0164] 向具有顶部搅拌器、热电偶和加液漏斗的 500mL 多颈烧瓶中投入 2-环丙基-1,6-二氢-6-氧代-4-嘧啶羧酸（36g, 0.20mol）、水（70mL）和 50wt. % NaOH 水溶液（14.4g, 0.18mol）。将混合物在 10°C 下搅拌, 并经 1.5h 添加 10.3% NaOCl 水溶液（160g, 0.22mol）, 同时冷却以将反应混合物保持在 10°C。将混合物冷却到 5°C, 并添加亚硫酸钠直到 KI-淀粉试纸给出阴性测试结果。在 5°C 下, 经约 30 分钟添加盐酸（37wt. % 水溶液, 44.3g, 0.443mol）以将 pH 降至 0.8。将混合物过滤, 用冷的 1N HCl（20mL）洗涤收集的固体, 并在 50°C 的真空烘箱中干燥至恒重, 得到 40.9g（95% 收率）标题化合物, 为在 189-190°C 下熔化的固体。

[0165] 步骤 D1 :5,6-二氯-2-环丙基-4-嘧啶羧酸的制备

[0166] 将磷酰氯（363g, 221mL, 2.37mol）和 5-氯-2-环丙基-1,6-二氢-6-氧代-4-嘧啶羧酸（169g, 0.79mol）添加到 1-L 烧瓶中, 并在 90°C 下加热 5h。将反应混合物冷却到 30°C, 并经 60 分钟添加到含有叔丁醇（280mL）和水（750mL）的良好搅拌的混合物的 2-L 夹套式反应器中, 同时将温度保持在 5-10°C。在添加反应混合物完成约 70% 后, 接种叔丁醇水混合物以引发结晶, 继续添加反应混合物。在添加结束时, 在 5-10°C 下逐渐添加水（750mL）, 并将混合物再搅拌 1h。将所得混合物冷却到 5°C、过滤并用水（3x 50mL）洗涤所

收集的固体。将所得湿饼在 60℃ 的真空烘箱中干燥,得到 156g (85% 收率) 标题化合物,为在 126-127℃ 下熔化的固体。

[0167] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2.23 (m, 1H), 1.2 (m, 2H), 1.0 (m, 2H)。

[0168] 步骤 D2 :5,6-二氯-2-环丙基-4-嘧啶羧酸的另一种制备

[0169] 在室温下,向具有顶部搅拌器、热电偶和冷凝器的 500mL 多颈烧瓶中投入 5-氯-2-环丙基-1,6-二氢-6-氧代-4-嘧啶羧酸 (35.0g, 0.163mol)、乙酸乙酯 (105mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1.19g, 0.016mol)。在室温下,经 50 分钟添加亚硫酸氯 (48.5g, 0.408mol),并将反应混合物在 68℃ 下加热 7h。将反应混合物冷却到 25℃,并经 30 分钟添加到含有水 (100mL) 的 500-mL 多颈烧瓶中,同时将温度保持在 10-20℃。将所得混合物再搅拌 30 分钟,并将有机层与水层分离。用额外的乙酸乙酯 (20mL) 萃取水层,并用水洗涤合并的有机层。将含有 35.0g (93% 收率) 标题产物的有机层直接用于下一步骤中。

[0170] 步骤 E :6-氨基-5-氯-2-环丙基-4-嘧啶羧酸的制备

[0171] 向 3-L 烧瓶中投入 5,6-二氯-2-环丙基-4-嘧啶羧酸 (280g, 1.2mol)、氨 (28wt% 水溶液, 350g, 5.76mol) 和水 (1.26L)。将反应混合物在 80℃ 下加热 5h,并通过在 50℃ /9kPa 下蒸馏来除去过量的水 (约 600mL)。在冷却到 20℃ 后,用盐酸水溶液 (132g, 110mL, 1.32mol) 将反应混合物酸化到 pH 2,冷却到 5℃ 并过滤。用水 (2x 200mL) 洗涤湿滤饼,并在 55℃ 的真空烘箱中干燥,得到约 270g 标题化合物,为一水合物,通过卡尔·费歇尔滴定测得它含有 8.3wt% 水,并在 152℃ 下分解 (在从热乙醇中结晶后)。

[0172] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.4 (br s, 3H), 1.9 (m, 1H), 0.9 (m, 4H)。

[0173] ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 172.3, 169.5, 163.9, 158.5, 108.8, 21.1, 13.8。

[0174] 步骤 F1 :6-氨基-5-氯-2-环丙基-4-嘧啶羧酸甲酯的制备

[0175] 向装配有与汽水分离器相连的氮扩散器、含有苛性碱的洗涤器、加液漏斗、回流冷凝器和热电偶的 1-L 烧瓶中投入 6-氨基-5-氯-2-环丙基-4-嘧啶羧酸一水合物 (144g, 0.62mol) 和甲醇 (500mL)。在冷却下,经约 30 分钟添加亚硫酸氯 (185g, 115mL, 1.58mol),然后将反应混合物在 60℃ 下加热 12h。将所得混合物在 40-45℃ /6kPa 下浓缩以除去过量的甲醇 (约 300mL),并用水 (580mL) 稀释反应混合物。添加酚酞 (5mg),并在 10-25℃ 和冷却下滴加 50% NaOH 水溶液 (80g, 1.0mol) 以使 pH 为约 9 (由出现粉色指示)。然后添加恰好足够的 1N 盐酸水溶液以消除粉色。将所得浆冷却到 5℃ 并过滤。用水洗涤湿滤饼,并在 50℃ /6kPa 下干燥至恒重,得到 123g (80% 收率) 标题化合物, HPLC 分析纯度为 98%,为在 147-148℃ 下熔化的固体。

[0176] ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 5.4 (br s, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.04 (m, 4H)。

[0177] 将剩余滤液用盐酸 (37wt. % 水溶液) 酸化,使 pH 为约 2,然后真空浓缩。将所得浆过滤、用水洗涤并干燥,得到 14g 未反应的 6-氨基-5-氯-2-环丙基-4-嘧啶羧酸 (10% 回收率)。

[0178] 步骤 F2 :6-氨基-5-氯-2-环丙基-4-嘧啶羧酸甲酯的另一种制备

[0179] 向装配有氮扩散器、加液漏斗、回流冷凝器和热电偶的 500mL 多颈烧瓶中投入 6-氨基-5-氯-2-环丙基-4-嘧啶羧酸一水合物 (47.8g, 0.206mol)、甲醇 (32g) 和碳酸二甲酯 (94.5g, 1.05mol)。经约 30 分钟添加浓硫酸 (50.0g, 0.500mol),同时冷却以将温度保持低于 60℃,然后将反应混合物在 70℃ 下加热 10h。将所得混合物冷却到 15℃,并用 250mL

水稀释。通过经 30 分钟添加约 42.7g (0.534mol) 50wt% NaOH 水溶液来将反应物的 pH 升至 5-8, 同时冷却以将温度保持在 10-15°C 的范围内。将所得浆冷却到 5°C 并过滤。用水洗涤湿滤饼, 并在 50°C 下干燥至恒重, 得到 43.3g (93.5% 收率) 标题化合物, 纯度为 98%, 为在 147-148°C 下熔化的固体。

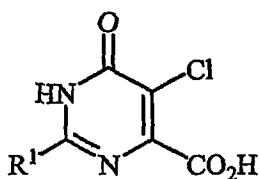
[0180] 步骤 F3: 6-氨基-5-氯-2-环丙基-4-嘧啶羧酸甲酯的另一种制备

[0181] 向装配有处于 -10°C 的指形冷冻冷凝器下的 10-mL 夹套式加液漏斗、氮入口和顶部搅拌的 200-mL 反应器中投入三丁胺 (20.4g, 0.11mol) 和 DMSO (45mL)。在 25°C 下搅拌混合物, 并分批添加 6-氨基-5-氯-2-环丙基-4-嘧啶羧酸一水合物 (23.1g, 0.1mol)。在 30°C 下搅拌反应混合物, 同时将溴甲烷 (13.3g, 8mL, 0.14mol) 冷凝到夹套式加液漏斗中, 然后经 30 分钟添加到反应混合物中。将混合物再搅拌 3h, 然后在 25°C 下经约 30 分钟添加到含水 (200mL) 反应器中。将所得浆冷却到 5°C 并过滤。用水 (2x30mL) 洗涤滤饼, 并在 60°C 的真空烘箱中干燥 16h, 得到 18.4g (81% 收率) 标题化合物, 为在 147-148°C 下熔化的灰白色固体。

[0182] 通过本发明的方法, 可以制备表 1-4 的以下化合物。在下表中使用下列简写: t 指叔, i 指异, Me 指甲基, Et 指乙基, Pr 指丙基, i-Pr 指异丙基, c-Pr 指环丙基, Bu 指丁基, i-Bu 指异丁基, 且 S(O)₂Me 指甲磺酰基。

[0183] 表 1

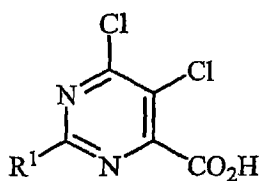
[0184]



<u>R¹</u>	<u>R¹</u>	<u>R¹</u>
<i>i</i> -Pr	4-I-Ph	4-MeO-Ph
<i>c</i> -Pr	3-Me-Ph	4-MeS-Ph
2-Me- <i>c</i> -Pr	4-Et-Ph	4-CF ₃ O-Ph
<i>t</i> -Bu	4-CF ₃ -Ph	3-Br-5-MeO-Ph
Ph	4-Me-Ph	4-MeS(O) ₂ -Ph
4-Cl-Ph	3,4- <i>o</i> -Cl-Ph	4-MeS(O)-Ph
3-Cl-Ph	2,4- <i>o</i> -Cl-Ph	1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基
4-Br-Ph	2-F-4-Cl-Ph	2-萘基
4-F-Ph	3,4- <i>o</i> -Me-Ph	
2-F-Ph	3-F-4-Me-Ph	

[0185] 表 2

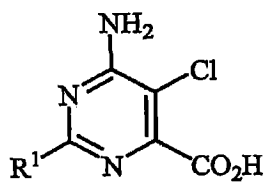
[0186]



<u>R¹</u>	<u>R¹</u>	<u>R¹</u>
<i>i</i> -Pr	4-I-Ph	4-MeO-Ph
<i>c</i> -Pr	3-Me-Ph	4-MeS-Ph
2-Me- <i>c</i> -Pr	4-Et-Ph	4-CF ₃ O-Ph
<i>t</i> -Bu	4-CF ₃ -Ph	3-Br-5-MeO-Ph
Ph	4-Me-Ph	4-MeS(O) ₂ -Ph
4-Cl-Ph	3,4-二-Cl-Ph	4-MeS(O)-Ph
3-Cl-Ph	2,4-二-Cl-Ph	1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基
4-Br-Ph	2-F-4-Cl-Ph	2-萘基
4-F-Ph	3,4-二-Me-Ph	
2-F-Ph	3-F-4-Me-Ph	

[0187] 表 3

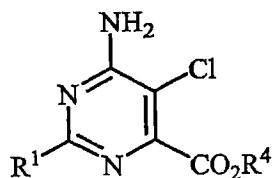
[0188]



<u>R¹</u>	<u>R¹</u>	<u>R¹</u>
<i>i</i> -Pr	4-I-Ph	4-MeO-Ph
<i>c</i> -Pr	3-Me-Ph	4-MeS-Ph
2-Me- <i>c</i> -Pr	4-Et-Ph	4-CF ₃ O-Ph
<i>t</i> -Bu	4-CF ₃ -Ph	3-Br-5-MeO-Ph
Ph	4-Me-Ph	4-MeS(O) ₂ -Ph
4-Cl-Ph	3,4-二-Cl-Ph	4-MeS(O)-Ph
3-Cl-Ph	2,4-二-Cl-Ph	1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基
4-Br-Ph	2-F-4-Cl-Ph	2-萘基
4-F-Ph	3,4-二-Me-Ph	
2-F-Ph	3-F-4-Me-Ph	

[0189] 表 4

[0190]



<u>R¹</u>	<u>R⁴</u>	<u>R¹</u>	<u>R⁴</u>
c-Pr	CH ₂ CH ₃	c-Pr	(CH ₂) ₇ CH ₃
c-Pr	CH ₃	c-Pr	CH(CH ₃)(CH ₂) ₅ CH ₃
c-Pr	H	c-Pr	CH ₂ CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₃ CH ₃
c-Pr	<i>i</i> -Pr	2-Me- <i>c</i> -Pr	CH ₃
c-Pr	CH ₂ CH ₂ CH ₃	<i>i</i> -Pr	CH ₂ CH ₃
c-Pr	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	<i>i</i> -Pr	CH ₃
c-Pr	<i>i</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	CH ₂ CH ₃
c-Pr	CH ₂ Ph	Ph	CH ₂ CH ₃
c-Pr	CH ₂ CH ₂ O(<i>n</i> -Bu)	Ph	CH ₃
c-Pr	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃
c-Pr	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	4-Cl-Ph	CH ₃

[0191]

<u>R¹</u>	<u>R⁴</u>	<u>R¹</u>	<u>R⁴</u>
4-Cl-Ph	H	4-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃
4-Cl-Ph	<i>i</i> -Pr	4-CF ₃ -Ph	CH ₃
4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₂ CH ₃	3-CF ₃ -Ph	CH ₂ CH ₃
4-Cl-Ph	CH ₂ Ph	4-Me-Ph	CH ₂ CH ₃
3-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃	3,4- <i>o</i> -Cl-Ph	CH ₂ CH ₃
4-Br-Ph	CH ₂ CH ₃	2,4- <i>o</i> -Cl-Ph	CH ₂ CH ₃
4-Br-Ph	CH ₃	2-F-4-Cl-Ph	CH ₂ CH ₃
4-Br-Ph	H	3,4- <i>o</i> -Me-Ph	CH ₂ CH ₃
4-F-Ph	CH ₂ CH ₃	3-F-4-Me-Ph	CH ₃
4-F-Ph	CH ₃	3-F-4-Me-Ph	H
4-F-Ph	H	4-MeO-Ph	CH ₂ CH ₃
2-F-Ph	CH ₂ CH ₃	4-MeS-Ph	CH ₃
4-I-Ph	CH ₂ CH ₃	4-CF ₃ O-Ph	CH ₂ CH ₃
4-I-Ph	CH ₃	3-Br-5-MeO-Ph	CH ₂ CH ₃
4-Me-Ph	CH ₃	4-MeS(O) ₂ -Ph	CH ₃
4-Me-Ph	H	4-MeS(O)-Ph	CH ₃
3-Me-Ph	CH ₃	1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基	CH ₂ CH ₃
4-Et-Ph	CH ₂ CH ₃	2-萘基	CH ₂ CH ₃