

一种制备 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸及其合成中间体的方法

技术领域

本公开涉及一种制备 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸及其合成中间体的方法，所述方法包括由 5-氨基尿嘧啶或其单盐制备嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮或其二盐(蝶啶)的步骤。

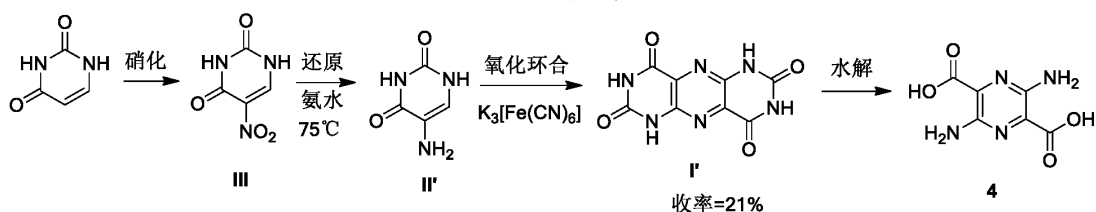
背景技术

3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸(MB-301)是制备作为荧光示踪剂的吡嗪类衍生物 2,5-双[N-(1-羧基-2-羟基)]氨基甲酰基-3,6-二氨基吡嗪(MB-102)的关键中间体。现有技术中有如下两条用于制备 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸的合成路线。

合成路线 1 (*Dyes and Pigments*, 1998, 39, 49-68) 包括由氰化氢和二苯二硫醚经环合反应制备 2,5-二氨基-3,6-二氰基吡嗪, 其随后经水解反应得到 MB-301。该路线中的原料二苯二硫醚有恶臭, 而且氰化氢是剧毒管制原料。因此, 该路线的缺陷明显, 不适合在工业化生产中应用。

合成路线 2 (DE 10 2016 205 615 A1, 2016 年) 采用尿嘧啶为起始原料, 经过硝化、还原、使用铁氰化钾作为氧化剂的氧化环合以及水解, 制备 MB-301 (式 4)。其中, 在还原反应中使用氨水作为碱性试剂并在 75°C 下反应。在该条件下氨水易挥发, 产生的氨气对人体有害。因此, 该反应体系存在安全隐患。该合成路线的另一缺陷是用于制备式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮的氧化环合反应的收率仅为 21%, 从而严重限制了整个合成路线的收率, 这从而导致低成本效益, 不适合工业化生产。

合成路线 2



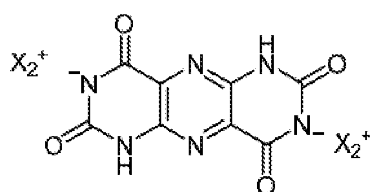
虽然 MB-301 的制备方法的首次报道可追溯到 1966 年 (*Dyes and*

Pigments 1999, 41, 183-191), 然而经过了 50 多年的发展仍未解决收率低、安全性差以及成本效益低不适合工业化生产等严重问题。

因此, 仍然需要开发具有高收率、高纯度、高安全性和高成本效益的 MB-301 及其合成中间体(特别是式(I')的化合物或其盐)的改进方法, 特别是适合工业化生产的方法。合成中间体(特别是式(I')的化合物或其盐)的改进制备方法会转化为 MB-301 的更高收率增加, 并且因此 MB-102 的收率增加和单位制造成本更低。

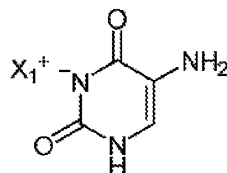
发明概述

在一个方面, 本公开提供一种制备式(I)的化合物或其盐(喋啶)的方法,



式(I);

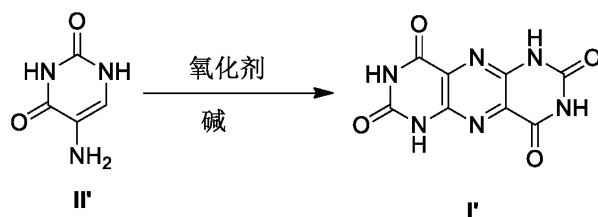
所述方法包括使式(II)的化合物或其盐的水溶液



式(II),

与包含金属氧化剂的水溶液和包含质子受体的水溶液在容器中同时接触以形成所述式(I)的化合物或其盐; 并且其中任选存在的 X_1^+ 和任选存在的 X_2^+ 独立地选自 H^+ 、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Rb^+ 、 Cs^+ 、 NH_4^+ 、 Be^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Sr^{2+} 和 Ba^{2+} 。

在一个方面, 本公开提供用于制备式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮的方法, 所述方法包括如下步骤:



(S2) 使以溶液 A 形式的式(II')的 5-氨基尿嘧啶与以溶液 B 形式的氧化剂在碱的存在下在反应器中反应, 得到式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮, 其中所述溶液 A 和所述溶液 B 分别以恒定流速同时加入到所述反应器中并混合, 并且其中所述溶液 A 的恒定流速和所述溶液 B 的恒定流速可以相同或不同。

发明人通过研究发现, 通过分别以适当的恒定流速将式(II')的化合物和氧化剂 $K_3[Fe(III)(CN)_6]$ 同时加入到反应器中以混合, 来进行上述合成路线 2 中由式(II')的化合物到式(I')的化合物的氧化环合反应, 能够极大地提高式(I')的化合物的收率以及整个合成路线的总体收率, 提升成本效益。

另外, 发明人还改变了上述合成路线 2 的还原反应中使用的碱, 替代氨水, 从而使合成工艺更加安全和更加环境友好。基于以上研究和发现, 发明人完成了本发明。

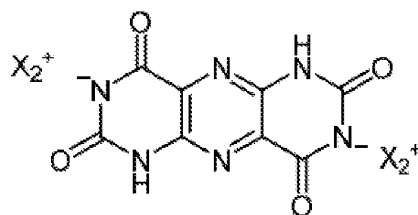
以下更详细地描述本公开的以上方面和其他方面。

发明详述

在第一方面, 本文提供以高收率和高纯度制备蝶啶(一种制备 MB-301 的关键中间体)的方法。有利地是, 发现同时加入反应物将收率提高到约 90%, 这与现有技术方法相比是显著的提高。本文公开的方法包括其他工艺改进, 诸如进行所述方法的温度、起始原料的最佳摩尔比、起始原料的添加速率、起始原料的浓度和在常见的反应温度下进行反应的快速速率。

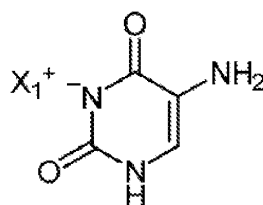
I. 制备式(I)的化合物的方法

本公开包括用于制备式(I)的化合物或其盐的方法,



式(I);

所述方法包括使式(II)的化合物或其盐的水溶液



式(II),

与包含金属氧化剂的水溶液和包含质子受体的水溶液在容器中同时接触以形成所述式(I)的化合物或其盐；并且其中任选存在的 X_1^+ 和任选存在的 X_2^+ 独立地选自 H^+ 、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Rb^+ 、 Cs^+ 、 NH_4^+ 、 Be^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Sr^{2+} 和 Ba^{2+} 。下面更详细地描述起始原料中的每一种。

(a) 式(II)的化合物的水溶液

式(II)的化合物在上文进行了详述。在一些实施方案中， X_1^+ 可以是氢。在其他实施方案中， X_1^+ 可以是选自 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Rb^+ 、 Cs^+ 或 NH_4^+ 的单价阳离子。在其他实施方案中， X_1^+ 可以是选自 Be^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Sr^{2+} 或 Ba^{2+} 的二价阳离子。在优选的实施方案中， X_1^+ 是选自 Na^+ 、 K^+ 或 NH_4^+ 的单价阳离子。

用于制备式(II)的化合物的水溶液的水可以是去离子水、蒸馏水、蒸馏去离子水或饮用水(自来水)。

式(II)的化合物的水溶液可以使用各种方法制备。在一个实施方案中，可以将其中 X_1^+ 为单价阳离子或二价阳离子的式(II)的化合物溶解在水中直至实现均匀性。在另一个实施方案中，可以将其中 X_1^+ 为 H^+ 的式(II)的化合物悬浮在水中并且可以加入等摩尔量的质子受体，从而形成式(II)的盐。

一般而言，式(II)的化合物的水溶液可具有约 0.75 M 至约 1.25 M 的浓度。在各种实施方案中，式(II)的化合物的水溶液可具有约 0.75 M 至约 1.25 M、约 0.8 M 至约 1.0 M 或约 0.85 M 至约 0.95 M 的浓度。在一个优选的实施方案中，式(II)的化合物的水溶液的浓度可以为约 0.9 M。

(b) 金属氧化剂的水溶液

金属氧化剂的水溶液通过将合适的金属氧化剂溶解在水中直至获得均匀溶液来制备。

在所述方法中可以使用多种金属氧化剂。通常，金属氧化剂包含 Fe(III) 或 Mn(III)。包含 Fe(III) 或 Mn(III) 的有用金属氧化剂的非限制性实例可以是铁氰化钾、铁氰化锂、铁氰化钠、氯化铁、溴化铁、乙酰丙酮锰(III) 或乙酸

锰(III)。在一个优选的实施方案中，金属氧化剂可以是铁氰化钾。

在一些实施方案中，金属氧化剂还可以是五氰基一羰基铁酸钠($\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{CO})]$)或五氰基氨铁钠盐($\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NH}_3]$)。

用于制备金属氧化剂的水溶液的水可以是去离子水、蒸馏水、蒸馏去离子水或饮用水(自来水)。

通常，包含 Fe(III)或 Mn(III)的金属氧化剂的水溶液可具有约 0.75 M 至约 1.25 M 的浓度。在各种实施方案中，包含 Fe(III)或 Mn(III)的金属氧化剂的水溶液可具有约 0.75 M 至约 1.25 M、约 0.8 M 至约 1.0 M 或约 0.85 M 至约 0.95 M 的浓度。在一个优选的实施方案中，包含 Fe(III)或 Mn(III)的金属氧化剂可具有约 0.9 M 的浓度。

通常，金属氧化剂与式(II)的化合物的摩尔比可以为约 2.8 : 1.0 至约 3.5 : 1.0。在各种实施方案中，金属氧化剂与式(II)的化合物的摩尔比可以约为 2.8 : 1.0 至约 3.5 : 1.0、约 2.9 : 1.0 至约 3.3 : 1.0、或约 3.0 : 1.0 至约 3.2 : 1.0。在一个优选的实施方案中，金属氧化剂与式(II)的化合物的摩尔比可以约为 3.0 : 1.0 至约 3.2 : 1.0。

(c) 质子受体的水溶液

质子受体的水溶液可通过将适当的质子受体溶解在适量的水中直至达到所需浓度或将适量的水加入质子受体的市售浓缩溶液中来制备。

在该过程中可以使用多种质子受体。合适的质子受体的非限制性实例可以选自 Li_2CO_3 、 LiOH 、 Na_2CO_3 、 NaOH 、 K_2CO_3 、 KOH 、 Rb_2CO_3 、 RbOH 、 Cs_2CO_3 、 CsOH 、 NH_4OH 、 BeCO_3 、 $\text{Be}(\text{OH})_2$ 、 MgCO_3 、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 、 CaCO_3 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 SrCO_3 、 $\text{Sr}(\text{OH})_2$ 、 BaCO_3 或 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 。在一些实施方案中，质子受体可以是 Li_2CO_3 、 LiOH 、 Na_2CO_3 、 NaOH 、 K_2CO_3 、 KOH 、 Rb_2CO_3 、 RbOH 、 Cs_2CO_3 、 CsOH 或 NH_4OH 。在优选的实施方案中，质子受体是 Na_2CO_3 、 NaOH 、 K_2CO_3 、 KOH 、 NaHCO_3 、 $(\text{CH}_3)_4\text{NOH}$ 、 CsOH 或 NH_4OH 。

用于制备质子受体的水溶液的水可以是去离子水、蒸馏水、蒸馏去离子水或饮用水(自来水)。

通常，质子受体的水溶液可具有约 0.75 M 至约 1.50 M 的浓度。在各种实施方案中，质子受体的水溶液可具有约 0.75 M 至约 1.50 M、约 0.8 M 至约 1.4 M 或约 0.90 M 至约 1.35 M 的浓度。在一个优选的实施方案中，质子受体的浓度可以为约 0.90 M 至约 1.35 M。

通常，质子受体与式(II)的化合物的摩尔比可以约为 3.5 : 1.0 至约 6.0 : 1.0。在各种实施方案中，质子受体与式(II)的化合物的摩尔比可以约为 3.5 : 1.0 至约 6.0 : 1.0、约 3.8 : 1.0 至约 5.5 : 1.0、或约 4.0 : 1.0 至约 4.2 : 1.0。在一个优选的实施方案中，质子受体与式(II)的化合物的摩尔比可以为约 4.0 : 1.0 至约 4.2 : 1.0。

(d) 反应条件

所述方法包括使式(II)的化合物的水溶液、金属氧化剂的水溶液和质子受体的水溶液同时接触。例如，式(II)的化合物的水溶液和金属氧化剂的水溶液可以同时添加(例如，通过注射)到含有质子受体的水溶液的容器中。本领域技术人员可以容易地设想其中三种溶液同时接触的替代添加策略。

式(II)的化合物的水溶液和金属氧化剂的水溶液可以分别以恒定速率同时加入到容器中并混合。两种水溶液各自的恒定速率可以相同或不同。在一些实施方案中，式(II)的化合物的水溶液的速率和金属氧化剂的水溶液的速率之比可以为约 1:10 至 1:1，包括约 1:8 至 1:1.5、约 1:6 至 1:2 或约 1:4 至 1:3。两种水溶液可以分别通过恒流控制设备（例如蠕动泵或注射泵）同时加入到所述容器中。

在一些实施方案中，式(II)的化合物的水溶液的速率和金属氧化剂的水溶液的速率分别不超过约 1000 mL/min，例如不超过约 900、约 800 mL/min、约 700 mL/min、约 600 mL/min、约 500 mL/min、约 400 mL/min、约 300 mL/min、约 200 mL/min 或约 100 mL/min，或者不超过约 90 mL/min、约 80 mL/min、约 60 mL/min、约 50 mL/min 或约 30 mL/min，例如不超过约 25 mL/min、不超过约 20 mL/min 或不超过约 15 mL/min，例如约 2 至 30 mL/min、约 4 至 25 mL/min、约 8 至 20 mL/min 或约 10 至 15 mL/min。

在一些实施方案中，质子受体和式(II)的化合物可以一起包含在同一水溶液中。

在一些实施方案中，容器可以为微反应器，例如微通道反应器或微混合器。在一些实施方案中，容器可以为普通反应器，例如管式反应器或釜式反应器。

如本文所述的方法可以以分批模式、半连续模式或连续模式进行。

通常，反应会在约 -6°C 至约 25°C 的温度下进行。在各种实施方案中，反应温度可以为约 -6°C 至约 25°C、约 -6°C 至约 10°C，或约 -6°C 至约 0°C。

在一个实施方案中，该反应可以在约 0°C 的温度下进行。该反应通常在环境压力下进行。该反应也可以在惰性气氛，例如在氮气、氩气或氦气下进行。

通常，在完成式(II)的水溶液、金属氧化剂的水溶液和质子受体的水溶液的同时且完全添加后，该反应被认为在数秒内完成。该反应的完成时间表明快速的反应速率。

在本上下文文中，“反应被认为完成”通常是指反应混合物含有显著减少的量的式(II)的化合物。通常，在反应结束时保留在反应混合物中的式(II)的化合物的量可以小于约 1.0%、小于约 0.5%或小于约 0.1%。

例如，可以通过本领域已知的各种方法例如过滤或离心来分离式(I)的化合物。式(I)的化合物可以进一步用最少量的水洗涤并使用本领域已知的各种方法干燥。

式(I)的化合物可具有至少约 70%的收率。在各种实施方案中，式(I)的化合物可以具有至少约 75%、至少约 80%、至少约 85%、至少约 90%、至少约 92.5%或至少约 95%的收率。在特定实施方案中，所述收率可以是至少约 90%。

通常，由本文公开的方法制备的式(I)的化合物的收率明显高于由现有技术方法制备的所述化合物的收率。

如通过高效液相色谱法(HPLC)或本领域已知的其他方法测量的，式(I)的化合物可以具有大于约 95%的纯度。在各种实施方案中，式(I)的化合物可具有大于约 95%、大于约 97%或大于约 98%的纯度，如通过 HPLC 测量的。在一个优选的实施方案中，式(I)的化合物具有大于 98%的纯度，如通过 HPLC 测量的。

(e) 示例性实施方案

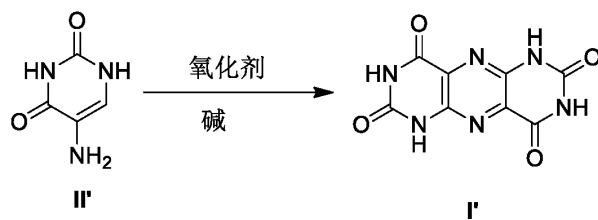
在一些实施方案中，质子受体选自 Na_2CO_3 、 NaOH 、 K_2CO_3 、 KOH 、 NaHCO_3 、 $(\text{CH}_3)_4\text{NOH}$ 或 NH_4OH ；金属氧化剂选自铁氰化钾、铁氰化锂、铁氰化钠、氯化铁、溴化铁、乙酰丙酮锰(III)或乙酸锰(III)；质子受体与式(II)的化合物的摩尔比为约 3.5 : 1.0 至约 6.0 : 1.0；金属氧化剂与式(II)的化合物的摩尔比为约 2.8 : 1.0 至约 3.5 : 1.0；并且所述方法在约 -6°C 至约 25°C 的温度下进行。式(I)的化合物在式(II)的化合物、质子受体和金属氧化剂的水溶液同时接触的数秒内形成。式(I)的化合物具有至少 90%或至少 95%的百分比收率和至少 98%的纯度。

在另一实施方案中，质子受体选自 Na_2CO_3 、 NaOH 、 K_2CO_3 、 KOH 、 NaHCO_3 、 $(\text{CH}_3)_4\text{NOH}$ 或 NH_4OH ；金属氧化剂选自铁氰化钾、铁氰化锂、铁氰化钠、氯化铁、溴化铁、乙酰丙酮锰(III)或乙酸锰(III)；质子受体与式(II)的化合物的摩尔比为约 4.0 : 1.0 至约 4.2 : 1.0；金属氧化剂与式(II)的化合物的摩尔比为约 3.0 : 1.0 至约 3.2 : 1.0；并且所述方法在 -6°C 至约 0°C 的温度下进行。式(I)的化合物在式(II)的化合物、质子受体和金属氧化剂的水溶液同时接触的数秒内形成。式(I)的化合物具有至少 90% 或至少 95% 的百分比收率和至少 98% 的纯度。

在某些实施方案中，质子受体为 KOH ；金属氧化剂为铁氰化钾； KOH 与式(II)的化合物的摩尔比为约 3.5 : 1.0 至约 6.0 : 1.0；铁氰化钾与式(II)的化合物的摩尔比为约 2.8 : 1.0 至约 3.5 : 1.0；并且所述方法在约 -6°C 至约 25°C 的温度下进行。式(I)的化合物在式(II)的化合物、质子受体和金属氧化剂的水溶液同时接触的数秒内形成。式(I)的化合物具有至少 90% 或至少 95% 的百分比收率和至少 98% 的纯度。

在特定实施方案中，质子受体为 KOH ；金属氧化剂为铁氰化钾； KOH 与式(II)的化合物的摩尔比约为 4.0 : 1.0 至约 4.2 : 1.0；铁氰化钾与式(II)的化合物的摩尔比为约 3.0 : 1.0 至约 3.2 : 1.0；并且所述方法在 -6°C 至约 0°C 的温度下进行。式(I)的化合物在式(II)的化合物、质子受体和金属氧化剂的水溶液同时接触的数秒内形成。式(I)的化合物具有至少 90% 或至少 95% 的百分比收率和至少 98% 的纯度。

在第二方面，本公开提供用于制备式(I')的嘧啶并[4,5-g]喹啉-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮的方法，所述方法包括如下步骤：



(S2) 使以溶液 A 形式的式(II')的 5-氨基尿嘧啶与以溶液 B 形式的氧化剂在碱的存在下在反应器中反应，得到式(I')的嘧啶并[4,5-g]喹啉-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮，其中所述溶液 A 和所述溶液 B 分别以恒定流速同时加入到所述反应器中并混合，并且其中所述溶液 A 的恒定流速和所述

溶液 B 的恒定流速可以相同或不同。

在一些实施方案中，所述碱可以作为单独的溶液加入到所述反应器中。或者，在另一些实施方案中，所述碱仅存在于所述溶液 A 和所述溶液 B 中的一者中而被加入到所述反应器中。在一些实施方案中，所述碱与所述 5-氨基尿嘧啶一起包含在所述溶液 A 中；在另一些实施方案中，所述碱与所述氧化剂一起包含在所述溶液 B 中。本公开还涵盖这样的实施方案，其中所述碱的一部分与所述 5-氨基尿嘧啶一起包含在所述溶液 A 中，另一部分与所述氧化剂一起包含在所述溶液 B 中。在优选的实施方案中，所述碱仅与所述 5-氨基尿嘧啶一起包含在所述溶液 A 中而被加入到所述反应器中。

在根据合成路线 2 的氧化环合步骤得到的反应混合物中，发明人检测到尿素的存在，而尿素是该氧化环合反应的副产物。不希望受到任何理论的限制，发明人推测，在该反应过程中产生瞬态中间体，其发生严重的降解（产生尿素），这可能是该反应步骤收率低的主要原因；然而，根据本公开的方法，通过分别以适当的恒定流速将所述两种溶液同时加入到反应器中以混合，例如通过利用微流控技术（包括，例如，精确控制反应物的投料量和混合程度），能够避免或减少所述瞬态中间体的降解，从而极大地提高式(I')的化合物的收率，可高达 40%或更高，优选 50%或更高，更优选 60%或更高，甚至更优选 80%或更高（例如约 84%）。

在一些实施方案中，所述溶液 A 和所述溶液 B 可以分别通过恒流控制设备，例如蠕动泵或注射泵，同时加入到所述反应器中。

在一些实施方案中，所述溶液 A 的流速和所述溶液 B 的流速分别不超过约 1000 mL/min，例如不超过约 900、约 800 mL/min、约 700 mL/min、约 600 mL/min、约 500 mL/min、约 400 mL/min、约 300 mL/min、约 200 mL/min 或约 100 mL/min，或者不超过约 90 mL/min、约 80 mL/min、约 60 mL/min、约 50 mL/min 或约 30 mL/min，例如不超过约 25 mL/min 或不超过约 20 mL/min，例如约 2 至 30 mL/min、约 4 至 25 mL/min、约 8 至 20 mL/min 或约 10 至 15 mL/min。有利的是，所述溶液 A 的流速和所述溶液 B 的流速分别不超过约 15 mL/min。在一些实施方案中，所述溶液 A 的流速和所述溶液 B 的流速各自为约 2 至 15 mL/min，例如约 3 至 12 mL/min 或约 6 至 10 mL/min。在一些优选的实施方案中，所述溶液 A 的流速是约 2 至 10 mL/min，例如约 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 mL/min。在一些优选的实施方案中，

所述溶液 B 的流速是约 2 至 15 mL/min，例如约 2、3、4、6、8、10、12、14 或 15 mL/min。

所述溶液 A 的流速和所述溶液 B 的流速可以相同或不同。有利的是，所述溶液 A 的流速小于或等于所述溶液 B 的流速。在一些实施方案中，所述溶液 A 的流速和所述溶液 B 的流速之比是约 1:10 至 1:1，包括约 1:1，或约 1:10 至小于 1:1，例如约 1:8 至 1:1.5、约 1:6 至 1:2 或约 1:4 至 1:3；优选是约 1:3 至 1:1。在一些优选的实施方案中，所述溶液 A 的流速与所述溶液 B 的流速之比为约 1:2 或约 1:3（例如分别为约 2 和 6 mL/min）。特别有利的是，发明人发现，两种溶液以相同的恒定流速同时加入到所述反应器中以更高的收率得到式(I')的化合物。因此，在特别优选的实施方案中，所述溶液 A 的流速和所述溶液 B 的流速之比是约 1:1，例如都为约 2、3、6 或 10 mL/min。

在一些实施方案中，所述碱与所述式(II')的 5-氨基尿嘧啶的摩尔比为约 3.0 : 1.0 至约 6.0 : 1.0。在一些优选的实施方案中，所述碱与所述式(II')的化合物的摩尔比为约 3.0 : 1.0 至约 5.5 : 1.0。

在一些实施方案中，所述氧化剂与所述式(II')的 5-氨基尿嘧啶的摩尔比为约 3.0 : 1.0 至约 3.5 : 1.0。在一些优选的实施方案中，所述金属氧化剂与所述式(II)的化合物的摩尔比为约 3.0 : 1.0 至约 3.4 : 1.0。

在一些实施方案中，所述溶液 A 中的溶剂和所述溶液 B 中的溶剂各自是极性溶剂，优选地是选自水、甲醇、乙醇、乙腈和四氢呋喃中的一种、两种或更多种，更优选是水。

在一些实施方案中，所述溶液 A 和所述溶液 B 各自具有约 0 至 8 °C 的温度，例如约 0 至 4 °C 或约 2 至 6 °C。

在一些实施方案中，步骤 S2 中所述的反应是在约 -20 至 20 °C 的温度下进行的，优选约 -10 至 10 °C，例如约 -5 至 5 °C，例如约 -10、-5、0 或 5 °C。

在一些实施方案中，相对于所述式(II')的 5-氨基尿嘧啶，使用约 3 至 5 当量的所述氧化剂。

在一些实施方案中，所述氧化剂为包含铁(III)的试剂，优选地是选自铁氰化钾($K_3[Fe(III)(CN)_6]$)、五氰基一羰基铁酸钠($Na_2[Fe(CN)_5(CO)]$)和五氰基氨铁钠盐($Na_3[Fe(CN)_5NH_3]$)的一种或多种，优选是铁氰化钾。在一些实施方案中，所述氧化剂还可以为选自铁氰化锂、铁氰化钠、氯化铁和溴化铁的一

种或多种。在另一些实施方案中,所述氧化剂还可以为包含 Mn(III)的试剂,例如乙酰丙酮锰(III)和乙酸锰(III)。

在一些实施方案中,步骤 S2 中所述的碱是选自氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸氢钾、碳酸钾、氢氧化锂和氨水中的一种或多种,优选是氢氧化钾。在一些实施方案中,所述碱还可以为选自 Li_2CO_3 、 Rb_2CO_3 、 RbOH 、 Cs_2CO_3 、 CsOH 、 BeCO_3 、 $\text{Be}(\text{OH})_2$ 、 MgCO_3 、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 、 CaCO_3 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 SrCO_3 、 $\text{Sr}(\text{OH})_2$ 、 BaCO_3 和 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 中的一种或多种。

对步骤 S2 中碱的用量没有特别的要求,只要所述反应能够进行即可。在一些实施方案中,相对于所述式(II')的 5-氨基尿嘧啶,使用约 3 至 5 当量的所述碱。

所述反应可以进行任意合适的时间,例如约 10 秒至 10 分钟或更长的时间,如约 20 秒至 8 分钟、约 30 秒至 6 分钟、约 40 秒至 5 分钟、或约 50 秒至 4 分钟。

所述反应器的实例包括,但不限于,微反应器和普通反应器。

在一些优选的实施方案中,所述反应器为微反应器,例如微通道反应器或微混合器。在进一步优选的实施方案中,本公开的用于制备式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮的方法包括如下步骤:

(S2) 将式(II')的 5-氨基尿嘧啶和氢氧化钠或氢氧化钾,优选氢氧化钾在水中的约 0 至 4 °C 的溶液以及约 0 至 4 °C 的铁氰化钾水溶液以相同的恒定流速同时加入到微反应器中以混合,并在约 -5 至 5 °C 的温度下反应,得到式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮,其中所述恒定流速优选地是约 3 至 10 mL/min。

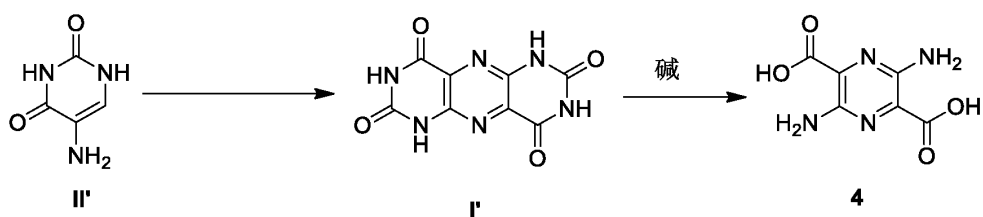
在另一些优选的实施方案中,所述反应器为普通反应器,例如管式反应器或釜式反应器。优选地,所述反应器已被预冷至约 0 °C 至 -20 °C 的温度,例如约 -5 °C 至 -15 °C 或约 -10 °C 至 -15 °C。优选地,在允许搅拌的情况下,通过以例如约 100 至 1000 转/分钟(例如约 200 至 900 转/分钟、约 300 至 800 转/分钟、约 400 至 700 转/分钟或约 500 至 600 转/分钟)的速度搅拌所述溶液 A 和溶液 B 来进行混合。根据此类实施方案,本公开的用于制备式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮的方法包括如下步骤:

(S2) 在以约 200 至 600 转/分钟(例如约 300 至 500 转/分钟)的速度搅拌下,将式(II')的 5-氨基尿嘧啶和氢氧化钠或氢氧化钾,优选氢氧化钾在水

中的约 0 至 4 °C 的溶液以及约 0 至 4 °C 的铁氰化钾水溶液分别以恒定流速同时加入到预冷至约 0°C 至 -20°C 的温度，例如约 -10°C 的所述反应器中以混合，得到式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮，其中所述 5-氨基尿嘧啶的溶液与所述铁氰化钾的溶液的流速比为约 1:2。

在一些实施方案中，所述方法还包括以下后处理操作：过滤步骤 S2 的反应混合物，洗涤（例如用水或 1N 盐酸）过滤得到的固体产物，以及干燥所述固体产物。

在第三方面，本公开提供用于制备式 4 的 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸的方法，所述方法包括如下步骤：



(S2') 通过上文根据本公开的第二方面所述的方法，由式(II')的 5-氨基尿嘧啶制备式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮；和

(S3) 使式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮在碱的存在下水解，得到式 4 的 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸。

在一些实施方案中，步骤 S3 中所述的水解在极性溶剂中进行。在一些实施方案中，所述极性溶剂是选自水、甲醇、乙醇、乙腈、四氢呋喃、二乙二醇二甲醚和甲基异丁基酮中的一种或多种，优选地是水。

在一些实施方案中，步骤 S3 中所述的碱是选自氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸氢钾、碳酸钾和氢氧化锂中的一种或多种，优选是氢氧化钠。

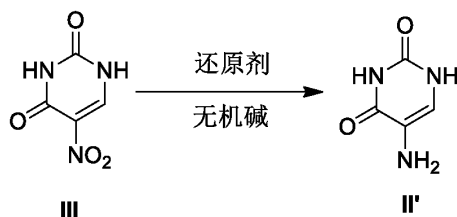
在一些实施方案中，步骤 S3 中所述的水解是在约 150 至 200°C 的温度下进行，优选约 170 至 180°C。

所述水解可以进行合适的时间，例如约 4 至 8 小时。

在一些实施方案中，所述方法还包括以下后处理操作：过滤步骤 S3 的反应混合物，洗涤（例如用水或 1N 盐酸）过滤得到的固体产物，以及干燥所述固体产物。

在一些实施方案中，上文根据本公开的第二方面和第三方面所述的方

法还可以各自包括如下步骤:



(S1) 使式(III)的 5-硝基尿嘧啶和还原剂在无机碱的存在下反应, 得到式(II')的 5-氨基尿嘧啶, 其中所述无机碱不是氨。

步骤 S1 中的反应可以在诸如水的适合的溶剂中进行。例如，可以通过将所述还原剂分批加入到含有所述式(III)的 5-硝基尿嘧啶和所述无机碱的水溶液中，来进行所述反应。

在一些实施方案中,在步骤 S1 中,相对于所述式(III)的 5-硝基尿嘧啶,使用约 1 至 6 当量的所述还原剂。

在一些实施方案中,在步骤 S1 中,相对于所述式(III)的 5-硝基尿嘧啶,使用约 4 至 6 当量的所述还原剂。

在一些实施方案中,所述无机碱是选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠和碳酸氢钾中的一种或多种,优选是碳酸氢钠。

对步骤 S1 中碱的用量没有特别的要求，只要所述反应能够进行即可。在一些实施方案中，在步骤 S1 中，相对于所述式(III)的 5-硝基尿嘧啶，使用约 2 至 9 当量的所述无机碱。

在一些实施方案中,所述还原剂是选自 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 、氢气、铁粉和锌粉中的一种或多种,优选是 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 。

在一些实施方案中，步骤 S1 中的反应温度为约 60 至 90 °C，优选约 70 至 85 °C，更优选约 75 至 85 °C，例如约 75 至 80 °C 或约 80 至 85 °C。

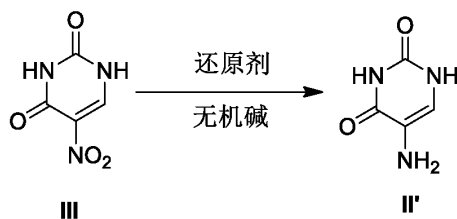
在一些实施方案中，步骤 S1 中的反应时间为约 1 至 10 小时，例如约 2 至 8 小时，优选约 3 至 6 小时，例如约 3、4、5 或 6 小时。

在一些实施方案中，所述方法还包括以下后处理操作：过滤步骤 S1 的反应混合物，洗涤（例如用水）过滤得到的固体产物，以及干燥所述固体产物。

令人惊讶的是,通过改变步骤 S1 中的无机碱以避免氨水的使用,除了提高了生产工艺的安全性和降低了对环境的潜在污染之外,式(II')的化合物

的收率还得到了明显地提高，例如高达 92%（实施例 11，与合成路线 2 的 65%收率（参见对比例 1）比较）。

在第四方面，本公开提供用于制备式(II')的 5-氨基尿嘧啶的方法，所述方法包括如下步骤：



(S1) 使式(III)的 5-硝基尿嘧啶和还原剂在无机碱的存在下反应，得到式(II')的 5-氨基尿嘧啶，其中所述无机碱不是氨。

根据该方面的一些实施方案如上文所述。

定义

当介绍本文描述的实施方案的要素时，冠词“一个”、“一种”、“该”和“所述”旨在表示存在一个或多个要素。术语“包含”、“包括”和“具有”旨在是包括性的，并且是指除了所列要素之外可能还存在其他要素。

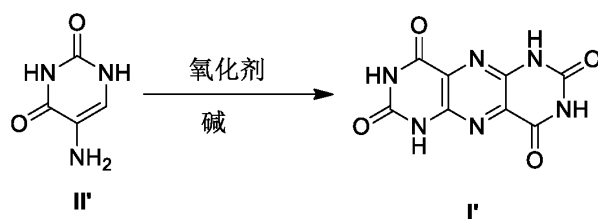
术语“约”，特别是在提及给定数量时，是指包括 $\pm 10\%$ ，优选 $\pm 5\%$ ，更优选 $\pm 2\%$ 的偏差。

如本文中所使用的，术语“包括”、“包含”、“具有”、“含有”或“涉及”及其在本文中的其它变体形式为包含性的(inclusive)或开放式的，且不排除其它未列举的元素或方法步骤，尽管其它未列举的元素或方法步骤不一定存在(即，这些术语也涵盖术语“基本上由……组成”和“由……组成”)。

由于可以在不脱离本发明范围的情况下对上述方法进行各种改变，所以上述描述和下面给出的实施例中包含的所有内容应被解释为说明性的，而不是限制性的。

本公开涵盖以下实施方案以及它们中任意两个或更多的组合，除非这样的组合相互矛盾或不可行。

实施方案 1. 制备式(I')的嘧啶并[4,5-g]喹啉-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮的方法，其中所述方法包括如下步骤：



(S2) 使以溶液 A 形式的式(II')的 5-氨基尿嘧啶与以溶液 B 形式的氧化剂在碱的存在下在反应器中反应，得到式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮，其中所述溶液 A 和所述溶液 B 分别以恒定流速同时加入到所述反应器中并混合，并且其中所述溶液 A 的恒定流速和所述溶液 B 的恒定流速可以相同或不同。

实施方案 2. 实施方案 1 的方法，其中所述碱仅存在于所述溶液 A 和所述溶液 B 中的一者中而被加入到所述反应器中。

实施方案 3. 实施方案 1 或 2 的方法，其中所述碱仅与所述 5-氨基尿嘧啶一起包含在所述溶液 A 中。

实施方案 4. 实施方案 1 或 2 的方法，其中所述碱仅与所述氧化剂一起包含在所述溶液 B 中。

实施方案 5. 实施方案 1 或 2 的方法，其中所述碱的一部分与所述 5-氨基尿嘧啶一起包含在所述溶液 A 中，另一部分与所述氧化剂一起包含在所述溶液 B 中。

实施方案 6. 实施方案 1 至 5 中任一项的方法，其中所述溶液 A 和所述溶液 B 分别通过恒流控制设备，例如蠕动泵或注射泵，同时加入到所述反应器中。

实施方案 7. 实施方案 1 至 6 中任一项的方法，其中所述溶液 A 的流速和所述溶液 B 的流速之比是约 1:10 至 1:1，包括约 1:1，或约 1:10 至小于 1:1，例如约 1:8 至 1:1.5、约 1:6 至 1:2 或约 1:4 至 1:3；优选是约 1:3 至 1:1。

实施方案 8. 实施方案 7 的方法，其中所述溶液 A 的流速与所述溶液 B 的流速之比为约 1:2 或 1:3。

实施方案 9. 实施方案 7 的方法，其中所述溶液 A 的流速与所述溶液 B 的流速之比为约 1:1。

实施方案 10. 实施方案 1 至 9 中任一项的方法，其中所述溶液 A 的流速和所述溶液 B 的流速分别不超过约 1000 mL/min，例如不超过约 900、约

800 mL/min、约 700 mL/min、约 600 mL/min、约 500 mL/min、约 400 mL/min、约 300 mL/min、约 200 mL/min 或约 100 mL/min, 或者不超过约 90 mL/min、约 80 mL/min、约 60 mL/min、约 50 mL/min 或约 30 mL/min, 例如不超过约 25 mL/min 或不超过约 20 mL/min, 例如约 2 至 30 mL/min、约 4 至 25 mL/min、约 8 至 20 mL/min 或约 10 至 15 mL/min。

实施方案 11. 实施方案 1 至 10 中任一项的方法, 其中所述溶液 A 的流速和所述溶液 B 的流速分别不超过约 15 mL/min。

实施方案 12. 实施方案 1 至 11 中任一项的方法, 其中所述溶液 A 的流速和所述溶液 B 的流速各自为约 2 至 15 mL/min, 例如约 3 至 12 mL/min 或约 6 至 10 mL/min。

实施方案 13. 实施方案 1 至 12 中任一项的方法, 其中所述溶液 A 的流速是约 2 至 10 mL/min, 例如约 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 mL/min。

实施方案 14. 实施方案 1 至 13 中任一项的方法, 其中所述溶液 B 的流速是约 2 至 15 mL/min, 例如约 2、3、4、6、8、10、12、14 或 15 mL/min。

实施方案 14-A. 实施方案 1 至 14 中任一项的方法, 其中所述碱与所述式(II')的 5-氨基尿嘧啶的摩尔比为约 3.0 : 1.0 至约 6.0 : 1.0;

优选地, 所述碱与所述式(II')的化合物的摩尔比为约 3.0 : 1.0 至约 5.5 : 1.0。

实施方案 14-B. 实施方案 1 至 14 和实施方案 14-A 中任一项的方法, 其中所述氧化剂与所述式(II')的 5-氨基尿嘧啶的摩尔比为约 3.0 : 1.0 至约 3.5 : 1.0;

优选地, 所述金属氧化剂与所述式(II)的化合物的摩尔比为约 3.0 : 1.0 至约 3.4 : 1.0。

实施方案 15. 实施方案 1 至 14 以及实施方案 14-A 和 14-B 中任一项的方法, 其中所述溶液 A 中的溶剂和所述溶液 B 中的溶剂各自是极性溶剂。

实施方案 16. 实施方案 15 的方法, 其中所述极性溶剂是选自水、甲醇、乙醇、乙腈和四氢呋喃中的一种、两种或更多种, 优选是水。

实施方案 17. 实施方案 1 至 16 中任一项的方法, 其中所述溶液 A 和所述溶液 B 各自具有约 0 至 8 °C 的温度, 例如约 0 至 4 °C 或约 2 至 6 °C。

实施方案 18. 实施方案 1 至 17 中任一项的方法, 其中步骤 S2 中所述的反应是在约 -20 至 20 °C 的温度下进行的, 优选约 -10 至 10 °C, 例如约 -5 至

5°C, 例如约-10、-5、0 或 5°C。

实施方案 19. 实施方案 1 至 18 中任一项的方法, 其中相对于所述式(II')的 5-氨基尿嘧啶, 使用约 3 至 5 当量的所述氧化剂。

实施方案 20. 实施方案 1 至 19 中任一项的方法, 其中所述氧化剂为包含铁(III)或 Mn(III)的试剂。

实施方案 21. 实施方案 20 的方法, 其中所述氧化剂是选自铁氰化钾、五氰基一羰基铁酸钠($\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{CO})]$)、五氰基氨铁钠盐($\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NH}_3]$)、铁氰化锂、铁氰化钠、氯化铁、溴化铁、乙酰丙酮锰(III)和乙酸锰(III)的一种或多种, 优选是铁氰化钾。

实施方案 22. 实施方案 1 至 21 中任一项的方法, 其中步骤 S2 中所述的碱是选自氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸氢钾、碳酸钾、氢氧化锂、氨水、 Li_2CO_3 、 Rb_2CO_3 、 RbOH 、 Cs_2CO_3 、 CsOH 、 BeCO_3 、 $\text{Be}(\text{OH})_2$ 、 MgCO_3 、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 、 CaCO_3 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 SrCO_3 、 $\text{Sr}(\text{OH})_2$ 、 BaCO_3 和 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 中的一种或多种, 优选是氢氧化钾。

实施方案 23. 实施方案 1 至 22 中任一项的方法, 其中相对于所述式(II')的 5-氨基尿嘧啶, 使用约 3 至 5 当量的所述碱。

实施方案 24. 实施方案 1 至 23 中任一项的方法, 其中步骤 S2 中所述的反应进行约 10 秒至 10 分钟或更长的时间, 如约 20 秒至 8 分钟、约 30 秒至 6 分钟、约 40 秒至 5 分钟、或约 50 秒至 4 分钟。

实施方案 25. 实施方案 1 至 24 中任一项的方法, 其中所述反应器为微反应器, 例如微通道反应器或微混合器。

实施方案 26. 实施方案 1 至 25 中任一项的方法, 其中所述方法包括如下步骤:

(S2) 将式(II')的 5-氨基尿嘧啶和氢氧化钠或氢氧化钾, 优选氢氧化钾在水中的约 0 至 4 °C 的溶液以及约 0 至 4 °C 的铁氰化钾水溶液以相同的恒定流速同时加入到微反应器中以混合, 并在约-5 至 5°C 的温度下反应, 得到式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮, 其中所述恒定流速优选地是约 3 至 10 mL/min。

实施方案 27. 实施方案 1 至 24 中任一项的方法, 其中所述反应器为普通反应器, 例如管式反应器或釜式反应器。

实施方案 28. 实施方案 27 的方法, 其中所述反应器已被预冷至约 0°C

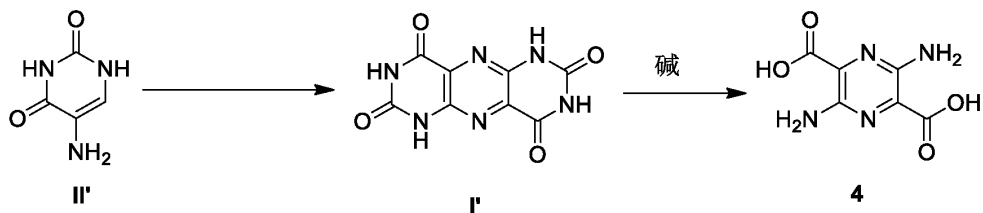
至-20°C的温度，例如约-5°C至-15°C或约-10°C至-15°C。

实施方案 29. 实施方案 27 或 28 的方法，其中通过以约 100 至 1000 转/分钟（例如约 200 至 900 转/分钟、约 300 至 800 转/分钟、约 400 至 700 转/分钟或约 500 至 600 转/分钟）的速度搅拌所述溶液 A 和所述溶液 B 来进行混合。

实施方案 30. 实施方案 27 至 29 中任一项的方法，其中所述方法包括如下步骤：

(S2) 在以约 200 至 600 转/分钟（例如约 300 至 500 转/分钟）的速度搅拌下，将式(II')的 5-氨基尿嘧啶和氢氧化钠或氢氧化钾，优选氢氧化钾在水中的约 0 至 4 °C 的溶液以及约 0 至 4 °C 的铁氰化钾水溶液分别以恒定流速同时加入到预冷至约 0°C 至 -20°C 的温度，例如约 -10°C 的所述反应器中以混合，得到式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮，其中所述 5-氨基尿嘧啶的溶液与所述铁氰化钾的溶液的流速比为约 1:2。

实施方案 31. 制备式 4 的 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸的方法，所述方法包括如下步骤：



(S2') 通过实施方案 1 至 30 中任一项所述的方法，由式(II')的 5-氨基尿嘧啶制备式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮；和

(S3) 使式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮在碱的存在下水解，得到式 4 的 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸。

实施方案 32. 实施方案 31 的方法，其中步骤 S3 中所述的水解在极性溶剂中进行。

实施方案 33. 实施方案 32 的方法，其中所述极性溶剂是选自水、甲醇、乙醇、乙腈、四氢呋喃、二乙二醇二甲醚和甲基异丁基酮中的一种或多种，优选地是水。

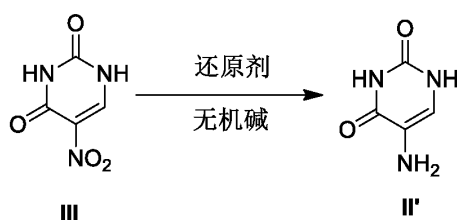
实施方案 34. 实施方案 31 至 32 中任一项的方法，步骤 S3 中所述的碱是选自氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸氢钾、碳酸钾和氢氧

化锂中的一种或多种，优选是氢氧化钠。

实施方案 35. 实施方案 31 至 34 中任一项的方法，其中步骤 S3 中所述的水解是在约 150 至 200°C 的温度下进行，优选约 170 至 180°C。

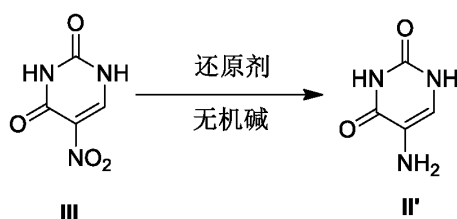
实施方案 36. 实施方案 31 至 35 中任一项的方法，其中所述水解进行约 4 至 8 小时。

实施方案 37. 实施方案 1 至 36 中任一项的方法，其中所述方法还可以包括如下步骤：



(S1) 使式(III)的 5-硝基尿嘧啶和还原剂在无机碱的存在下反应，得到式(II')的 5-氨基尿嘧啶，其中所述无机碱不是氨。

实施方案 38. 制备式(II')的 5-氨基尿嘧啶的方法，其中所述方法包括如下步骤：



(S1) 使式(III)的 5-硝基尿嘧啶和还原剂在无机碱的存在下反应，得到式(II')的 5-氨基尿嘧啶，其中所述无机碱不是氨。

实施方案 39. 实施方案 37 或 38 的方法，其中在步骤 S1 中，相对于所述式(III)的 5-硝基尿嘧啶，使用约 1 至 6 当量，优选约 4-6 当量的所述还原剂。

实施方案 40. 实施方案 37 至 39 中任一项的方法，其中所述无机碱是选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠和碳酸氢钾中的一种或多种，优选是碳酸氢钠。

实施方案 41. 实施方案 37 至 40 中任一项的方法，其中在步骤 S1 中，相对于所述式(III)的 5-硝基尿嘧啶，使用约 4 至 6 当量的所述无机碱。

实施方案 42. 实施方案 37 至 41 中任一项的方法，其中所述还原剂是

选自 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 、氢气、铁粉和锌粉中的一种或多种，优选是 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 。

实施方案 43. 实施方案 37 至 42 中任一项的方法，其中步骤 S1 中的反应温度为约 60 至 90 °C，优选约 70 至 85 °C，更优选约 75 至 85 °C，例如约 75 至 80 °C 或约 80 至 85 °C。

实施方案 44. 实施方案 37 至 43 中任一项的方法，其中步骤 S1 中的反应时间为约 1 至 10 小时，例如约 2 至 8 小时，优选约 3 至 6 小时，例如约 3、4、5 或 6 小时。

有益效果

对于根据本公开的第二、第三和第四方面的方法，首先本发明通过改变步骤 S1 中的无机碱以避免氨水的使用，使生产工艺更加安全和环保。还意外的发现，与合成路线 2 (DE 10 2016 205 615 A1) 的还原反应相比 (收率 65%，参见对比例 1)，改进后的步骤 S1 的收率得到了很大的提高，可高达 92% (参见实施例 11)。

此外，通过改进步骤 S2，通过分别以适当的恒定流速将含有式(II')的 5-氨基尿嘧啶的溶液和含有氧化剂的溶液同时加入到反应器中以混合，极大地提高了反应的收率，例如由合成路线 2 的 20% (参见对比例 1) 提升到 84% (参见实施例 11)，从而成功地消除了合成路线 2 中对总体收率的限制。本公开的步骤 S1、S2 (或 S2') 和 S3 的总收率能够达到 60% 或更高 (实施例 11 中总收率为约 62%)，从而极大地降低了生产成本，提高了生产可操作性和经济效益，更利于工业化生产。另外，通过步骤 S2 的改进，本公开的方法还具有降低副产物尿素等小分子的排放的潜力。

具体实施方式

下面结合具体实施例对本发明作进一步的详细说明。以下实施例仅用于理解本发明的方法和核心思想，而不是限制本发明的范围。对于本领域技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，进行任何可能的变化或替换，均属于本发明的保护范围。

实施例中未注明具体条件的实验方法，通常为常规条件，或按照原料或商品制造厂商所建议的条件；未注明来源的试剂，通常为通过商业途径可购得的常规试剂或者可以由已知的试剂通过常规方法制备得到。

实施例

实施例 1：由 5-氨基尿嘧啶的单钾盐制备蝶啶

通过将 $\text{K}_3\text{Fe(III)(CN)}_6$ (1.797 g, 5.46 mmol, 3.00 当量) 溶解在水 (6.0 mL, 去离子水 (DI)) 中来制备 $\text{K}_3\text{Fe(III)(CN)}_6$ 的水溶液。通过将 5-氨基尿嘧啶 (0.232 g, 1.83 mmol, 1.00 当量) 和水 (1.0 mL, DI) 转移到离心管中并在剧烈混合下缓慢加入 1 当量 KOH 的溶液 (0.120 g, 1.82 mmol, 在 1.0 mL 水 DI 中 1.00 当量) 来制备 5-氨基尿嘧啶的单钾盐的水溶液。以与上述制备类似的方式制备第二 KOH 溶液；在反应容器中将 KOH (0.356 g, 5.39 mmol, 2.95 当量) 溶解在水 (2.0 mL, DI) 中。将所有溶液和反应容器冷却至 0°C (NaCl/冰浴)。将所有水溶液用氮气处理几分钟。将 5-氨基尿嘧啶的钾盐溶液和 $\text{K}_3\text{Fe(III)(CN)}_6$ 溶液转移到单独的注射器中。两个注射器都放置在含有保持在 0°C (NaCl/冰浴) 的冷 KOH 溶液 (4.0 mL) 的反应容器上方。将 5-氨基尿嘧啶的钾盐和 $\text{K}_3\text{Fe(III)(CN)}_6$ 的水溶液同时且以 5 -10 mL/min 的速率快速地注入保持在 0°C (NaCl/冰浴) 的 KOH 溶液中。立即形成红色沉淀。快速搅拌反应混合物并使其在 0°C 下静置。几分钟后，从反应混合物中分离出红色固体。将剩余的红色固体风干，然后在 P_2O_5 和 KOH 上干燥。嘧啶并[4,5-g]蝶啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮的二钾盐(蝶啶)的分离收率为 91%。然后将全部固体溶解在水 (10.0 mL, DI) 中，稀释 (100x) 并通过 rpHPLC 定量 (87%)。根据 rpHPLC (反相 HPLC, C18) 分析，产物纯度约为 98%。

预计更快的 5-氨基尿嘧啶的钾盐和 $\text{K}_3\text{Fe(III)(CN)}_6$ 的水溶液添加速率会很好地发挥作用。较慢的添加速率也是有效的。

实施例 2：由 5-氨基尿嘧啶的单钾盐制备蝶啶

通过将 1 当量的氢氧化钾溶液加入 5-氨基尿嘧啶 (2.0 g) 在水 (250 mL, DI) 中的混合物中从而产生浅棕色溶液来制备 5-氨基尿嘧啶 (5-AU) 的预制钾盐。将溶液冷冻并冻干，产生固体棕褐色 5-AU 钾盐。使用该 5-AU 钾盐代替以实施例 1 中的两步法形成的钾盐，而所有其他条件保持相同。通过 HPLC 定量，使用预制 5-AU 钾盐的反应得到 83% 的蝶啶收率。

实施例 3：由 5-氨基尿嘧啶的单钾盐制备蝶啶

使用实施例 1 的条件，除了 KOH 被溶解在水 (2.0 mL, DI) 中的 K_2CO_3

(0.076 g, 0.55 mmol, 3.06 当量)代替。所有其他条件都相同。通过定量 rpHPLC, 蝶啶的收率为 88%。

实施例 4: 由 5-氨基尿嘧啶的单钾盐制备蝶啶

使用实施例 1 的条件, 除了 KOH 被 NH_4OH 的水溶液(22%, 0.086 mL, 0.54 mmol, 3.00 当量)代替, 其用额外的去离子水稀释至 2.0 mL 总体积(0.076 g, 0.55 mmol, 3.06 当量)。所有其他条件都相同。通过定量 rpHPLC, 蝶啶的收率为 88%。

实施例 5: 由 5-氨基尿嘧啶的单钾盐制备蝶啶

使用实施例 1 的条件, 除了去离子水被饮用水(自来水)代替。在从去离子水转换为饮用水方面, 没有发现收率差异。

实施例 6: 蝶啶的制备

通过将 $\text{K}_3\text{Fe(III)(CN)}_6$ (0.907 g, 2.75 mmol, 3.02 当量)溶解在水(6.0 mL, DI)中来制备 $\text{K}_3\text{Fe(III)(CN)}_6$ 的水溶液。通过在剧烈混合下将 KOH (0.206 g, 3.67 mmol, 4.02 当量)在 2.0 mL 水(DI)中的溶液滴加到 5-氨基尿嘧啶(0.116 g, 0.91 mmol, 1.00 当量)中来制备 5-氨基尿嘧啶的单钾盐的水溶液。将 5-氨基尿嘧啶钾/KOH 溶液转移到注射器中, 并将 Fe(III) 溶液转移到单独的注射器中。两个注射器都放置在空的反应烧瓶上方, 并同时两种试剂快速注入烧瓶中。立即形成红色沉淀。快速搅拌反应混合物并在室温下静置。几分钟后, 过滤反应管。将剩余红色固体溶解在水(10.0 mL, DI)中, 稀释(100x)并通过 rpHPLC 定量(51%)。

实施例 7: 蝶啶的制备

通过将 $\text{K}_3\text{Fe(III)(CN)}_6$ (0.888 g, 2.70 mmol, 3.15 当量)溶解在水(6.0 mL, DI)中来制备 $\text{K}_3\text{Fe(III)(CN)}_6$ 的水溶液。通过将 KOH (0.201 g, 3.58 mmol, 4.18 当量)在 1.0 mL 水(DI)中的溶液添加到含有 5-氨基尿嘧啶(0.1 g, 0.86 mmol, 1.00 当量)和水(1.0 mL, DI)的烧瓶中来制备 5-氨基尿嘧啶的单钾盐的水溶液。在 NaCl/冰浴中将反应容器中的所有溶液冷却至 0°C, 然后将所有溶液同时用氦气处理几分钟。将 5-氨基尿嘧啶钾溶液/KOH 转移到注射器

中, 并将 Fe(III)溶液转移到单独的注射器中。两个注射器都放置在空烧瓶上方, 并同时加入到空烧瓶中。立即形成红色沉淀。快速搅拌反应混合物管并在 0°C 下静置。几分钟后, 过滤反应管。将剩余红色固体溶解在水(10.0 mL, DI)中, 稀释(100x)并通过 rpHPLC 定量(54%)。

实施例 8: 蝶啶的规模化制备

通过将 $\text{K}_3\text{Fe(III)(CN)}_6$ (0.902 g, 2.74 mmol, 3.03 当量)溶解在水(3.0 mL, DI)中来制备 $\text{K}_3\text{Fe(III)(CN)}_6$ 的水溶液。通过将 5-氨基尿嘧啶(0.115 g, 0.90 mmol, 1.00 当量)溶解水(0.5 mL, DI)中并在剧烈混合下缓慢滴加 KOH 的溶液(0.233 g, 3.53 mmol, 3.90 当量, 在 0.5 mL 水 DI 中)来制备 5-氨基尿嘧啶的单钾盐的水溶液。将所有水溶液在 NaCl/冰浴中冷却至 0°C, 然后同时用氦气处理几分钟。将 Fe(III)溶液转移到注射器中, 并经约 15 秒迅速注入 5-氨基尿嘧啶钾/KOH 溶液中。几分钟后, 将反应混合物离心并倾析上清液。将剩余的红色固体风干, 然后在 P_2O_5 和 KOH 上干燥。分离收率为 51%。然后将所有分离的红色固体溶解在水(10.0 mL, DI)中, 稀释(100x)并通过 rpHPLC 定量(44%)。

实施例 9: 蝶啶的规模化制备

通过将 $\text{K}_3\text{Fe(III)(CN)}_6$ (3.25 g, 9.9 mmol, 3.2 当量)溶解在水(10.0 mL, DI)中来制备 $\text{K}_3\text{Fe(III)(CN)}_6$ 的水溶液。通过将 5-氨基尿嘧啶(0.394 g, 3.1 mmol, 1.0 当量)溶解在水(5.0 mL, DI)中并在剧烈混合下将 KOH(0.200 g, 3.1 mmol, 1.0 当量)在水(5.0 mL, DI)中的溶液缓慢滴加到 5-氨基尿嘧啶溶液中来制备 5-氨基尿嘧啶的单钾盐的水溶液。在水(13.5 mL, DI)中制备另一 KOH 水溶液(0.614 g, 9.3 mmol, 3.0 当量), 并添加到三颈圆底烧瓶的底部。在 NaCl/冰浴中将所有溶液和反应容器冷却至 0°C, 然后将所有溶液同时用氮气处理几分钟。反应在氮气下在 0°C 下进行。将 5-氨基尿嘧啶钾的溶液转移到注射器中, 并将 Fe(III)溶液转移到单独的注射器中。两个注射器均刺穿烧瓶的隔膜并同时且快速地注入到含有 KOH 溶液的烧瓶中。立即形成红色沉淀。将烧瓶中的反应混合物剧烈搅拌几分钟, 并在 0°C 下静置。将反应混合物的内容物转移到离心管中并用去离子水洗涤、离心并倾析上清液。将上清液通过 HPLC 进行分析, 并且显示仅具有低浓度的所需蝶啶。

将剩余的红色蝶啶固体风干，然后在 P_2O_5 和 KOH 上干燥几天直至获得一致的重量。该反应如上所述重复两次，蝶啶的平均分离收率为 45.5%(试验 1 为 47%，试验 2 为 44%)。

实施例 10：蝶啶的规模化制备

通过将 $K_3Fe(III)(CN)_6$ (3.25 g, 9.9 mmol, 3.2 当量)溶解在水(10.0 mL, DI)中来制备 $K_3Fe(III)(CN)_6$ 的水溶液。通过将 5-氨基尿嘧啶(0.394 g, 3.1 mmol, 1.0 当量)溶解水(5.0 mL, DI)中并在剧烈混合下缓慢滴加 KOH (0.200 g, 3.1 mmol, 1.0 当量)在水(5.0 mL, DI)中的水溶液来制备 5-氨基尿嘧啶的单钾盐的水溶液。然后将该 5-氨基尿嘧啶的钾盐溶液加入三颈圆底烧瓶的底部。在 NaCl/冰浴中将所有溶液和反应容器冷却至 $0^\circ C$ ，并将所有溶液同时用氮气处理几分钟。反应在氮气下在 $0^\circ C$ 进行。将 Fe(III)溶液转移到注射器中。将注射器刺穿烧瓶的隔膜并迅速注入到含有 5-氨基尿嘧啶的钾盐溶液的烧瓶中。几乎立即形成红色沉淀(蝶啶)。将烧瓶中的反应混合物搅拌几分钟并在 $0^\circ C$ 下静置。几分钟后，将来自烧瓶的产物用去离子水冲洗到离心管中，离心，并倾析上清液。将剩余的红色固体风干，然后在 P_2O_5 和 KOH 上干燥几天。蝶啶的分离收率为 41%。

实施例 11：3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸的制备

步骤 1:

分批将 50 g $Na_2S_2O_4$ 加入到 10 g 5-硝基尿嘧啶和 20 g 碳酸氢钠的饱和水溶液中，并于 $75^\circ C$ 下搅拌 4 小时。过滤生成的白色沉淀，然后用水洗涤和干燥，得到 7.4 g 5-氨基尿嘧啶（收率：92%）。

MS [M+H] 128.11.

步骤 2:

将 70 g 5-氨基尿嘧啶和 93 g 氢氧化钾溶解在 1.4 L 水中以制备第一溶液，并将其冷却至 $0^\circ C$ 。将 580g 铁氰化钾溶解在 1.4 L 水中以制备第二溶液，并将其冷却至 $0^\circ C$ 。将第一和第二溶液通过蠕动泵以 10 mL/min 的相同流速同时加入微反应器的混合模块中，并在混合模块中停留 20 秒以在 $-5^\circ C$ 下反应。然后，反应混合物从出口进入收集罐中，抽滤出所得沉淀物并用 1N 的盐酸洗涤，然后干燥，得到 57.3 g 固体形式的嘧啶并[4,5-g]喋啶-

2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮（纯度：99%，收率：84%）。

LC-MS [M-H] 247.02.

¹H NMR [500 MHz, DMSO-d₆] 12.07 (br s, 2H), 11.79 (br s, 2H).

¹³C NMR [500 MHz, DMSO-d₆] 160.5, 150.0, 145.7, 130.1.

步骤 3:

将 50 g 嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮的固体加入到 400 mL 水中,再加入氢氧化钠水溶液(50 g, 500 mL)。将所得混合物加热至 180°C, 反应 5 h, 有针状固体析出。冷却反应混合物, 然后过滤, 抽滤出所得沉淀物并用 1N 的盐酸洗涤, 干燥, 得到 31.9 g 固体形式的 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸（纯度：99%，收率：80%）。

MS [M-H] 197.02.

¹³C NMR [500 MHz, DMSO-d₆] 167.8, 148.5, 126.0.

实施例 12: 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸的制备

步骤 1:

分批将 50 g Na₂S₂O₄ 加入到 10 g 5-硝基尿嘧啶和 10 g 氢氧化钠的饱和水溶液中, 并于 85°C 下搅拌 3 小时。过滤生成的白色沉淀, 然后干燥, 得到 7.1 g 5-氨基尿嘧啶（收率：88%）。所得化合物的表征数据同实施例 11 步骤 1。

步骤 2:

将 30 g 5-氨基尿嘧啶和 50 g 氢氧化钠溶解在 500 mL 水中以制备第一溶液, 并将其冷却至 5°C。将 230 g 铁氰化钾溶解在 1.4 L 水中以制备第二溶液, 并将其冷却至 2°C。将第一和第二溶液通过蠕动泵分别以 2 mL/min 和 6 mL/min 的流速同时加入微反应器的混合模块中, 并在混合模块中停留 30 秒以在 0°C 下反应。然后, 反应混合物从出口进入收集罐中, 抽滤出所得沉淀物并用 1N 盐酸洗涤, 然后干燥, 得到 18.7 g 固体形式的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮（纯度：99%，收率：64%）。所得化合物的表征数据同实施例 11 步骤 2。

步骤 3:

将 50 g 嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮加入到 600 mL 纯水中, 再加入氢氧化钾水溶液(70 g, 500 mL)。将所得混合物加热至 180°C,

在搅拌下反应 8 小时。将反应液用 1N 的盐酸进行酸化，然后过滤，将所得沉淀打浆，干燥，得到 29.9 g 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸（纯度：99%，收率：75%）。所得化合物的表征数据同实施例 11 步骤 3。

实施例 13: 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸的制备

步骤 1:

分批将 50 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 加入 10 g 5-硝基尿嘧啶和 19 g 碳酸钠的饱和水溶液中，并于 60°C 下搅拌 6 小时。过滤生成的白色沉淀，然后干燥，得到 6.9 g 5-氨基尿嘧啶（收率：85%）。所得化合物的表征数据同实施例 11 步骤 1。

步骤 2:

将 70 g 5-氨基尿嘧啶和 93 g 氢氧化钾溶解在 1.4 L 水溶液中以制备第一溶液，并将其冷却至 0°C。将 600 g 铁氰化钾溶解在 1.4 L 水中以制备第二溶液，并将其冷却至 0°C。将第一和第二溶液通过蠕动泵以 3 mL/min 的相同流速同时加入微反应器的混合模块中反应，并在混合模块中停留 280 秒以在 5°C 下反应。然后，反应混合物从出口进入收集罐中，抽滤出所得沉淀物并用 1N 盐酸洗涤，然后干燥，得到 54.5 g 固体形式的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮（纯度：99%，收率：79%）。所得化合物的表征数据同实施例 11 步骤 2。

步骤 3:

将 50 g 嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮加入到 400 mL 水中，再加入氢氧化钾水溶液(70 g, 600 mL)。将所得混合物加热至 170°C，在搅拌下反应 4 小时。将反应液用 1N 的盐酸进行酸化，然后过滤，将所得沉淀打浆，干燥，得到 31.1 g 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸（纯度：99%，收率：78%）。所得化合物的表征数据同实施例 11 步骤 3。

实施例 14: 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸的制备

将 127 g 5-氨基尿嘧啶和 224 g 氢氧化钾溶解在 1.4 L 水中以制备第一溶液，并将其冷却至 4°C。将 1060 g 铁氰化钾溶解在 2.8 L 水中以制备第二溶液，并将其冷却至 4°C。将第一和第二溶液通过蠕动泵分别以 7 mL/min 和 14 mL/min 的恒定流速同时加入到预冷至 -10°C 的反应釜中，并以 300 转/分钟搅拌混合液。反应液混合结束后，即可缓慢回至室温，然后，将反应

混合物抽滤，所得滤饼用 1N 盐酸酸化，然后过滤，洗涤，干燥滤饼，得到 104 g 固体形式的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮（纯度：99%，收率：84%）。所得化合物的表征数据同实施例 11 步骤 2。

将 80 g 嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮加入到 1000 mL 水中，再加入氢氧化钾(105 g)混合。将所得混合物加热至 180°C，在搅拌下反应 6 小时。将反应液用 1N 的盐酸进行酸化，然后过滤，将所得固体打浆，过滤，干燥滤饼，得到 48 g 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸（纯度：99%，收率：75%）。所得化合物的表征数据同实施例 11 步骤 3。

对比例 1：嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮和 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸的制备

参照 DE 10 2016 205 615 A1 的方法进行了式(I')的化合物的制备。

步骤 1：

分批将 50 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 加入 10 g 5-硝基尿嘧啶和 35 mL 氨水（25%）的水溶液中，并于 75°C 下搅拌 4 小时。过滤生成的白色沉淀，然后干燥得到 5.3 g 5-氨基尿嘧啶（收率：65%）。所得化合物的表征数据同实施例 11 步骤 1。

步骤 2：

将 70 g 5-氨基尿嘧啶和 93 g 氢氧化钾溶解在 1.4 L 水中。将所得水溶液冷却至 0°C，并向其中缓慢滴加铁氰化钾（600 g）的水（1.4 L）溶液，历时约 2 小时。然后，将反应混合物继续搅拌 1 小时，随后抽滤出所得沉淀物并用 1N 盐酸洗涤，干燥，得到 13.7g 固体形式的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮（纯度：97%，收率：20%）。DE 10 2016 205 615 A1 报道的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮的收率为 21%（参见 [0095]段），与此处的收率相近。所得化合物的表征数据同实施例 11 步骤 2。

步骤 3：

将 50 g 嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮加入到 800 mL 水中，再加入氢氧化钠水溶液（70 g，500 mL）。将所得混合物加热至 170°C，在搅拌下反应 5 小时。将反应液用 1N 的盐酸进行酸化，然后过滤，将所得沉淀打浆，干燥，得到 29.9 g 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸（纯度：98%，收率：75%）。所得化合物的表征数据同实施例 11 步骤 3。

对比例 2: 嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮和 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸的制备

除了仅对步骤 2 中的滴加顺序进行调整之外, 参照 DE 10 2016 205 615 A1 的方法进行了式(I')的化合物的制备。

步骤 1:

分批将 50 g $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 加入 10 g 5-硝基尿嘧啶和 35 mL 氨水 (25%) 的水溶液中, 并于 75°C 下搅拌 4 小时。过滤生成的白色沉淀, 然后干燥得到 5.3 g 5-氨基尿嘧啶 (收率: 65%)。所得化合物的表征数据同实施例 11 步骤 1。

步骤 2:

将 70 g 5-氨基尿嘧啶和 93 g 氢氧化钾溶解在 1.4 L 水中。将所得水溶液冷却至 0°C, 并将上述溶液缓慢滴加到铁氰化钾 (600 g) 的水 (1.4 L) 溶液中, 历时约 2 小时。然后, 将反应混合物继续搅拌 1 小时, 随后抽滤出所得沉淀物并用 1N 盐酸洗涤, 干燥, 得到 24g 固体形式的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮 (纯度: 97%, 收率: 35%)。DE 10 2016 205 615A1 报道的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮的收率为 21% (参见 [0095]段)。所得化合物的表征数据同实施例 11 步骤 2。

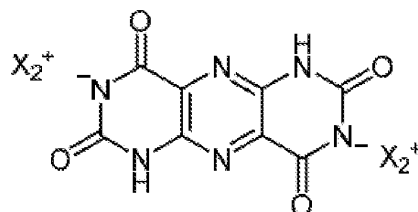
步骤 3:

将 50 g 嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮加入到 800 mL 水中, 再加入氢氧化钠水溶液 (70 g, 500 mL)。将所得混合物加热至 170°C, 在搅拌下反应 5 小时。将反应液用 1N 的盐酸进行酸化, 然后过滤, 将所得沉淀打浆, 干燥, 得到 29.9 g 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸 (纯度: 98%, 收率: 75%)。所得化合物的表征数据同实施例 11 步骤 3。

本申请中所引用的各参考文献(包括所有专利、专利申请、期刊文章、书籍及任何其它公开)均以其整体援引加入本文。

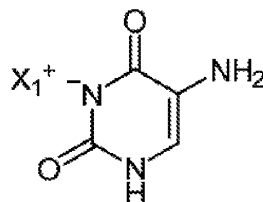
权 利 要 求 书

1. 一种制备式(I)的化合物或其盐的方法，



式(I);

所述方法包括使式(II)的化合物或其盐的水溶液



式(II),

与包含金属氧化剂的水溶液和包含质子受体的水溶液在容器中同时接触以形成所述式(I)的化合物或其盐; 并且其中任选存在的 X_1^+ 和任选存在的 X_2^+ 独立地选自 H^+ 、 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Rb^+ 、 Cs^+ 、 NH_4^+ 、 Be^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Sr^{2+} 和 Ba^{2+} 。

2. 权利要求 1 的方法, 其中 X_1^+ 和 X_2^+ 独立地选自 Na^+ 、 K^+ 和 NH_4^+ 。

3. 权利要求 1 的方法, 其中所述质子受体选自 Li_2CO_3 、 $LiOH$ 、 Na_2CO_3 、 $NaOH$ 、 K_2CO_3 、 KOH 、 Rb_2CO_3 、 $RbOH$ 、 Cs_2CO_3 、 $CsOH$ 、 NH_4OH 、 $BeCO_3$ 、 $Be(OH)_2$ 、 $MgCO_3$ 、 $Mg(OH)_2$ 、 $CaCO_3$ 、 $Ca(OH)_2$ 、 $SrCO_3$ 、 $Sr(OH)_2$ 、 $BaCO_3$ 和 $Ba(OH)_2$;

优选地, 所述质子受体选自 Na_2CO_3 、 $NaOH$ 、 K_2CO_3 、 KOH 和 NH_4OH ;

优选地, 所述质子受体是 KOH 。

4. 权利要求 1 的方法, 其中所述质子受体与所述式(II)的化合物的摩尔比为约 3.5 : 1.0 至约 6.0 : 1.0;

优选地，所述质子受体与所述式(II)的化合物的摩尔比为约 4.0 : 1.0 至约 4.2 : 1.0。

5. 权利要求 1 的方法，其中所述金属氧化剂包含 Fe(III)或 Mn(III)；

优选地，所述金属氧化剂选自铁氰化钾、铁氰化锂、铁氰化钠、氯化铁、溴化铁、乙酰丙酮锰(III)、乙酸锰(III)、五氰基一羰基铁酸钠($\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{CO})]$)和五氰基氨铁钠盐($\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NH}_3]$)；

优选地，所述金属氧化剂为铁氰化钾。

6. 权利要求 1 的方法，其中所述金属氧化剂与所述式(II)的化合物的摩尔比为约 2.8 : 1.0 至约 3.5 : 1.0；

优选地，所述金属氧化剂与所述式(II)的化合物的摩尔比为约 3.0 : 1.0 至约 3.2 : 1.0。

7. 权利要求 1 的方法，其中所述方法在约 -6°C 至约 25°C 的温度下进行；

优选地，所述方法在约 -6°C 至约 0°C 的温度下进行。

8. 权利要求 1 的方法，其中所述质子受体选自 Li_2CO_3 、 LiOH 、 Na_2CO_3 、 NaOH 、 K_2CO_3 、 KOH 、 Rb_2CO_3 、 RbOH 、 Cs_2CO_3 、 CsOH 、 NH_4OH 、 BeCO_3 、 $\text{Be}(\text{OH})_2$ 、 MgCO_3 、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 、 CaCO_3 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 SrCO_3 、 $\text{Sr}(\text{OH})_2$ 、 BaCO_3 和 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ；所述金属氧化剂包含 Fe(III)或 Mn(III)；所述质子受体与所述式(II)的化合物的摩尔比为约 3.5 : 1.0 至约 6.0 : 1.0；所述金属氧化剂与所述式(II)的化合物的摩尔比为约 2.8 : 1.0 至约 3.5 : 1.0；并且所述方法在约 -6°C 至约 25°C 的温度下进行；

优选地，其中所述质子受体与所述式(II)的化合物的摩尔比为约 4.0 : 1.0 至约 4.2 : 1.0；所述金属氧化剂与所述式(II)的化合物的摩尔比为约 3.0 : 1.0 至约 3.2 : 1.0；并且所述方法在 -6°C 至约 0°C 的温度下进行。

9. 权利要求 1 的方法，其中所述质子受体选自 Na_2CO_3 、 NaOH 、 K_2CO_3 、 KOH 和 NH_4OH ；所述金属氧化剂选自铁氰化钾、铁氰化锂、铁氰化钠、氯

化铁、溴化铁、乙酰丙酮锰(III)或乙酸锰(III)；所述质子受体与所述式(II)的化合物的摩尔比为约 3.5 : 1.0 至约 6.0 : 1.0；所述金属氧化剂与所述式(II)的化合物的摩尔比为约 2.8 : 1.0 至约 3.5 : 1.0；并且所述方法在约-6°C 至约 25°C 的温度下进行；

优选地，其中所述质子受体与所述式(II)的化合物的摩尔比为约 4.0 : 1.0 至约 4.2 : 1.0；所述金属氧化剂与所述式(II)的化合物的摩尔比为约 3.0 : 1.0 至约 3.2 : 1.0；并且所述方法在约-6°C 至约 0°C 的温度下进行。

10. 权利要求 1 的方法，其中所述质子受体为 KOH；所述金属氧化剂为铁氰化钾；KOH 与所述式(II)的化合物的摩尔比为约 3.5 : 1.0 至约 6.0 : 1.0；铁氰化钾与所述式(II)的化合物的摩尔比为约 2.8 : 1.0 至约 3.5 : 1.0；并且所述方法在约-6°C 至约 25°C 的温度下进行；

优选地，其中 KOH 与所述式(II)的化合物的摩尔比约为 4.0 : 1.0 至约 4.2 : 1.0；铁氰化钾与所述式(II)的化合物的摩尔比为约 3.0 : 1.0 至约 3.2 : 1.0；并且所述方法在约-6°C 至约 0°C 的温度下进行。

11. 权利要求 1、8、9 和 10 中任一项的方法，其中所述式(I)的化合物在所述式(II)的化合物、质子受体和金属氧化剂的水溶液同时接触的数秒内形成。

12. 权利要求 1、8、9 和 10 中任一项的方法，其中所述式(I)的化合物具有至少 90%的百分比收率，优选至少 95%的百分比收率。

13. 权利要求 1、8、9 和 10 中任一项的方法，其中所述式(I)的化合物具有大于约 98%的纯度。

14. 权利要求 1 至 13 中任一项的方法，其中所述式(II)的化合物的水溶液和所述金属氧化剂的水溶液分别以恒定速率同时加入到所述容器中并混合，并且其中所述式(II)的化合物的恒定速率和所述金属氧化剂的恒定速率可以相同或不同。

15. 权利要求 1 至 14 中任一项的方法，其中所述式(II)的化合物的水溶液的速率和所述金属氧化剂的水溶液的速率之比是约 1:10 至 1:1，包括约 1:8 至 1:1.5、约 1:6 至 1:2 或约 1:4 至 1:3。

16. 权利要求 1 至 15 中任一项的方法，其中所述式(II)的化合物的水溶液和所述金属氧化剂的水溶液分别通过恒流控制设备（例如蠕动泵或注射泵）同时加入到所述容器中。

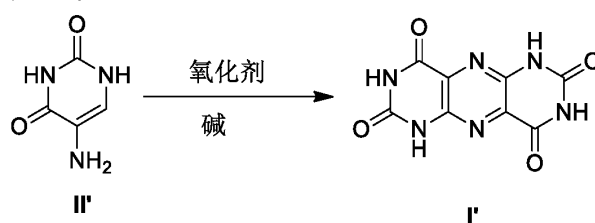
17. 权利要求 1 至 16 中任一项的方法，其中所述式(II)的化合物的水溶液的速率和所述金属氧化剂的水溶液的速率分别不超过约 1000 mL/min，例如不超过约 900、约 800 mL/min、约 700 mL/min、约 600 mL/min、约 500 mL/min、约 400 mL/min、约 300 mL/min、约 200 mL/min 或约 100 mL/min，或者不超过约 90 mL/min、约 80 mL/min、约 60 mL/min、约 50 mL/min 或约 30 mL/min，例如不超过约 25 mL/min、不超过约 20 mL/min 或不超过约 15 mL/min，例如约 2 至 30 mL/min、约 4 至 25 mL/min、约 8 至 20 mL/min 或约 10 至 15 mL/min。

18. 权利要求 1 至 17 中任一项的方法，其中所述质子受体和所述式(II)的化合物一起包含在水溶液中。

19. 权利要求 1 至 18 中任一项的方法，其中所述容器为微反应器，例如微通道反应器或微混合器；或者

所述容器为普通反应器，例如管式反应器或釜式反应器。

20. 制备式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮的方法，其中所述方法包括如下步骤：



(S2) 使以溶液 A 形式的式(II')的 5-氨基尿嘧啶与以溶液 B 形式的氧化

剂在碱的存在下在反应器中反应，得到式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮，其中所述溶液 A 和所述溶液 B 分别以恒定流速同时加入到所述反应器中并混合，并且其中所述溶液 A 的恒定流速和所述溶液 B 的恒定流速可以相同或不同。

21. 权利要求 21 的方法，其中所述碱和所述 5-氨基尿嘧啶一起包含在所述溶液 A 中。

22. 权利要求 20 或 21 的方法，其中所述溶液 A 和所述溶液 B 分别通过恒流控制设备（例如蠕动泵或注射泵）同时加入到所述反应器中。

23. 权利要求 20 至 22 中任一项的方法，其中所述溶液 A 的流速和所述溶液 B 的流速之比是约 1:10 至 1:1，包括约 1:1，或约 1:10 至小于 1:1，例如约 1:8 至 1:1.5、约 1:6 至 1:2 或约 1:4 至 1:3；优选约 1:3 至 1:1；

更优选地，所述溶液 A 的流速与所述溶液 B 的流速之比为约 1:2 或约 1:3；

甚至更优选地，所述溶液 A 的流速与所述溶液 B 的流速之比为约 1:1。

24. 权利要求 20 至 23 中任一项的方法，其中所述溶液 A 的流速和所述溶液 B 的流速分别不超过约 1000 mL/min，例如不超过约 900、约 800 mL/min、约 700 mL/min、约 600 mL/min、约 500 mL/min、约 400 mL/min、约 300 mL/min、约 200 mL/min 或约 100 mL/min，或者不超过约 90 mL/min、约 80 mL/min、约 60 mL/min、约 50 mL/min 或约 30 mL/min，例如不超过约 25 mL/min 或不超过约 20 mL/min，例如约 2 至 30 mL/min、约 4 至 25 mL/min、约 8 至 20 mL/min 或约 10 至 15 mL/min。

25. 权利要求 20 至 24 中任一项的方法，其中所述溶液 A 的流速和所述溶液 B 的流速分别不超过约 15 mL/min，例如约 2 至 15 mL/min、约 3 至 12 mL/min 或约 6 至 10 mL/min；

优选地，所述溶液 A 的流速是约 2 至 10 mL/min，例如约 2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 mL/min；所述溶液 B 的流速是约 2 至 15 mL/min，例如约

2、3、4、6、8、10、12、14 或 15 mL/min。

26. 权利要求 20 至 25 中任一项的方法，其中所述碱与所述式(II')的 5-氨基尿嘧啶的摩尔比为约 3.0 : 1.0 至约 6.0 : 1.0;

优选地，所述碱与所述式(II')的化合物的摩尔比为约 3.0 : 1.0 至约 5.5 : 1.0。

27. 权利要求 20 至 26 中任一项的方法，其中所述氧化剂与所述式(II')的 5-氨基尿嘧啶的摩尔比为约 3.0 : 1.0 至约 3.5 : 1.0;

优选地，所述金属氧化剂与所述式(II)的化合物的摩尔比为约 3.0 : 1.0 至约 3.4 : 1.0。

28. 权利要求 20 至 27 中任一项的方法，其中：

所述溶液 A 中的溶剂和所述溶液 B 中的溶剂各自是极性溶剂，优选地是选自水、甲醇、乙醇、乙腈和四氢呋喃中的一种、两种或更多种，更优选是水；和/或

所述溶液 A 和所述溶液 B 各自具有约 0 至 8 °C 的温度，例如约 0 至 4 °C 或约 2 至 6 °C；和/或

步骤 S2 中所述的反应是在约 -20 至 20 °C 的温度下进行的，优选约 -10 至 10 °C，例如约 -5 至 5 °C，例如约 -10、-5、0 或 5 °C；和/或

相对于所述式(II')的 5-氨基尿嘧啶，使用约 3 至 5 当量的所述氧化剂；和/或

所述氧化剂为包含铁(III)或 Mn(III)的试剂，优选地是选自铁氰化钾、五氰基一羰基铁酸钠($\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5(\text{CO})]$)、五氰基氨铁钠盐($\text{Na}_3[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NH}_3]$)、铁氰化锂、铁氰化钠、氯化铁、溴化铁、乙酰丙酮锰(III)和乙酸锰(III)中的一种或多种，更优选是铁氰化钾；和/或

步骤 S2 中所述的碱是选自氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸氢钾、碳酸钾、氢氧化锂、氨水、 Li_2CO_3 、 Rb_2CO_3 、 RbOH 、 Cs_2CO_3 、 CsOH 、 BeCO_3 、 $\text{Be}(\text{OH})_2$ 、 MgCO_3 、 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 、 CaCO_3 、 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 、 SrCO_3 、 $\text{Sr}(\text{OH})_2$ 、 BaCO_3 和 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 中的一种或多种，优选是氢氧化钾。

29. 权利要求 20 至 28 中任一项的方法，其中所述反应器为微反应器，例如微通道反应器或微混合器。

30. 权利要求 29 的方法，其中所述方法包括如下步骤：

(S2) 将式(II')的 5-氨基尿嘧啶和氢氧化钠或氢氧化钾，优选氢氧化钾在水中的约 0 至 4 °C 的溶液以及约 0 至 4 °C 的铁氰化钾水溶液以相同的恒定流速同时加入到微反应器中以混合，并在约-5 至 5°C 的温度下反应，得到式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮，其中所述恒定流速优选地是约 3 至 10 mL/min。

31. 权利要求 20 至 28 中任一项的方法，其中所述反应器为普通反应器，例如管式反应器或釜式反应器。

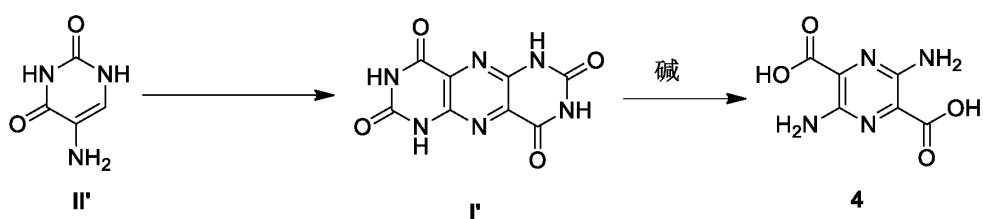
32. 权利要求 31 的方法，其中所述反应器已被预冷至约 0°C 至 -20°C 的温度，例如约 -5°C 至 -15°C 或约 -10°C 至 -15°C。

33. 权利要求 31 或 32 的方法，其中通过以约 100 至 1000 转/分钟，例如约 200 至 900 转/分钟、约 300 至 800 转/分钟、约 400 至 700 转/分钟或约 500 至 600 转/分钟的速度搅拌所述溶液 A 和所述溶液 B 来进行混合。

34. 权利要求 31 至 33 中任一项的方法，其中所述方法包括如下步骤：

(S2) 在以约 200 至 600 转/分钟（例如约 300 至 500 转/分钟）的速度搅拌下，将式(II')的 5-氨基尿嘧啶和氢氧化钠或氢氧化钾，优选氢氧化钾在水中的约 0 至 4 °C 的溶液以及约 0 至 4 °C 的铁氰化钾水溶液分别以恒定流速同时加入到预冷至约 0°C 至 -20°C 的温度，例如约 -10°C 的所述反应器中以混合，得到式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮，其中所述 5-氨基尿嘧啶的溶液与所述铁氰化钾的溶液的流速比为约 1:2。

35. 制备式 4 的 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸的方法，其中所述方法包括如下步骤：



(S2') 通过权利要求 20 至 34 中任一项的方法, 由式(II')的 5-氨基尿嘧啶制备式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮; 和

(S3) 使式(I')的嘧啶并[4,5-g]喋啶-2,4,7,9(1H,3H,6H,8H)-四酮在碱的存在下水解, 得到式 4 的 3,6-二氨基吡嗪-2,5-二羧酸。

36. 权利要求 35 的方法, 其中:

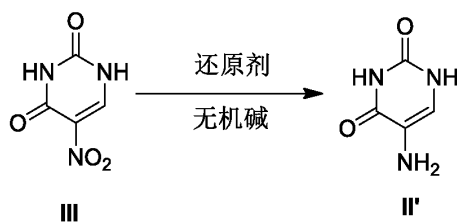
步骤 S3 中所述的水解在极性溶剂中进行, 所述极性溶剂优选地是选自水、甲醇、乙醇、乙腈、四氢呋喃、二乙二醇二甲醚和甲基异丁基酮中的一种或多种, 更优选地是水; 和/或

步骤 S3 中所述的碱是选自氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、氢氧化钾、碳酸氢钾、碳酸钾和氢氧化锂中的一种或多种, 优选是氢氧化钠; 和/或

步骤 S3 中所述的水解是在约 150 至 200°C 的温度下进行, 优选约 170 至 180°C; 和/或

步骤 S3 中所述的水解进行约 4 至 8 小时。

37. 权利要求 20 至 36 中任一项的方法, 其中所述方法还包括如下步骤:



(S1) 使式(III)的 5-硝基尿嘧啶和还原剂在无机碱的存在下反应, 得到式(II')的 5-氨基尿嘧啶, 其中所述无机碱不是氨。

38. 权利要求 37 的方法, 其中:

所述无机碱是选自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化锂、碳酸钠、碳酸钾、

碳酸氢钠和碳酸氢钾中的一种或多种，优选是碳酸氢钠；和/或

在步骤 S1 中，相对于所述式(III)的 5-硝基尿嘧啶，使用约 1 至 6 当量，优选约 4-6 当量的所述还原剂；和/或

所述还原剂是选自 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 、氢气、铁粉和锌粉中的一种或多种，优选是 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ；和/或

步骤 S1 中的反应温度为约 60 至 90 °C，优选约 70 至 85 °C，更优选约 75 至 85 °C，例如约 75 至 80 °C 或约 80 至 85 °C；和/或

步骤 S1 中的反应时间为约 1 至 10 小时，例如约 2 至 8 小时，优选约 3 至 6 小时，例如约 3、4、5 或 6 小时。