



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0048377

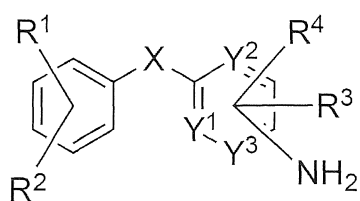
(51)^{2020.01} C07D 213/73; A61K 31/44; A61P 35/00 (13) B

(21) 1-2020-07223	(22) 20/06/2019
(86) PCT/EP2019/066381 20/06/2019	(87) WO2019/243523 26/12/2019
(30) 18179034.6 21/06/2018 EP	
(45) 25/07/2025 448	(43) 26/04/2021 397A
(73) CELLESTIA BIOTECH AG (CH) Technologiepark Basel Hochbergstrasse 60C 4057 Basel (CH)	
(72) BAUER, Michael (CH); HAHN, Uwe (CH); BAPPERT, Erhard (CH).	
(74) Công ty cổ phần Tư vấn S&B (S&B CONSULTANT., CORP.)	

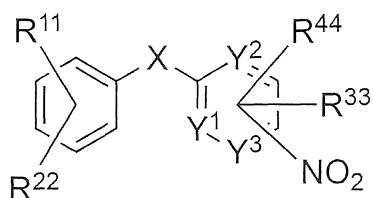
(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ AMINO DIARYL ETE VÀ MUỐI AMINO DIARYL ETE HYDROCLORUA

(21) 1-2020-07223

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) bao gồm bước khử hợp chất có công thức (II) như được đề cập ở đây với hydro có trong chất xúc tác paladi và dung môi trong đó dung môi là dung môi aprotic phân cực hoặc rượu C3-C10. Sáng chế còn đề cập đến muối hydroclorua và muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I).



Công thức (I)



Công thức (II).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình hữu ích để điều chế amino diaryl ete có công thức (I), cụ thể là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (công thức (Ia)).

Sáng chế còn đề cập đến muối hydroclorua của hợp chất có công thức (I) cụ thể là muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) và quy trình hữu ích để điều chế muối monohydroclorua đã đề cập của hợp chất có công thức (I) cụ thể là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (công thức (Ia)).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất có công thức (I) là chất điều biến của lộ trình tín hiệu Notch, hữu ích trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa ung thư, cụ thể là hữu ích trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa của bệnh ung thư phụ thuộc Notch và có thể được điều chế bằng cách sử dụng quy trình được bộc lộ trong Công bố đơn sáng chế số WO2013/093885. Quy trình được bộc lộ trong Công bố đơn sáng chế số WO2013/093885 có những bất lợi (i) hợp chất có công thức (I) thu được bằng quá trình đã đề cập bị nhiễm chất xúc tác được sử dụng và (ii) phản ứng phụ diễn ra, dẫn đến ô nhiễm thêm của hợp chất có công thức (I) với sản phẩm phụ. Những nhược điểm này ảnh hưởng đến ví dụ ngoại hình vật lý và độ hòa tan của hợp chất có công thức (I) và các bước sản xuất tiếp theo như nghiền. Tóm lại là, quy trình được đề cập trong Công bố đơn sáng chế số WO2013/093885 không thích hợp để sản xuất quy mô lớn của hợp chất cấp được phẩm có công thức (I). Do đó, sẽ có lợi nếu phát triển các quy trình thay thế hoặc cải tiến để sản xuất hợp chất có công thức (I) không bị một số hoặc tất cả những nhược điểm này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Điều đáng ngạc nhiên là hiện nay người ta đã phát hiện ra rằng có thể loại bỏ sự nhiễm bẩn của các hợp chất có công thức (I) bằng cách tạo ra chúng thông qua quy trình bao gồm hydro hóa xúc tác sử dụng chất xúc tác paladi trong dung môi, trong đó dung môi là dung môi aprotic phân cực hoặc rượu C3-C10. Quá trình sáng tạo đã được chứng minh là đáng tin cậy và có thể áp dụng trên quy mô công nghiệp và hợp chất có công thức (I) thu được bởi quy trình theo sáng chế luôn có mức độ tinh khiết cao chưa từng có (99,9% tinh khiết được xác định bằng HPLC, hàm lượng Pd <1 ppm được xác C, 60% độ ẩm tương đối

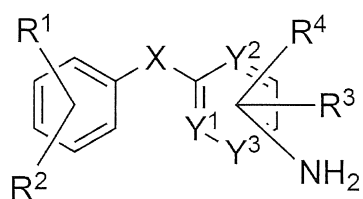
yên tố) Các tác giả sáng chế đã tìm ra điều ngạc nhiên là, khi hợp chất có công thức (I) được chuyển thành muối hydroclorua của chúng, muối ổn định thu được trong khi tất cả các nỗ lực để tạo ra các muối bổ sung có tính axit khác không thành công. Các tác giả sáng chế cũng đã tìm ra điều ngạc nhiên là, khi hợp chất có công thức (I) được chuyển thành các muối monohydroclorua của chúng, mức độ tinh khiết được gia tăng

hơn nữa trong đó các muối monohydroclorua đã đề cập thường thu được là không màu, các chất rắn kết tinh, trong khi màu của bazơ tự do tương ứng thay đổi theo từng đợt (khoảng từ không màu đến hơi đỏ), không phụ thuộc vào mức độ tinh khiết phân tích.

Các hợp chất được đề cập trong Công bố quốc tế số WO2013/093885, như 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (công thức (Ia)), có điểm nóng chảy khá thấp như ví dụ 92,0 °C (Hình 2) tạo thành một rủi ro nhất định liên quan đến tính ổn định vật lý của hợp chất trong quá trình sản xuất, nghiền, bảo quản và chế biến thành các dược phẩm. Tuy nhiên, điều ngạc nhiên khi người ta thấy rằng muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I), ví dụ 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua (công thức (Ia)), có nhiệt độ nóng chảy cao hơn đáng kể so với bazơ tự do (ví dụ 173 °C, Hình 1). Do đó, các muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) đáng ngạc nhiên là đã cải thiện các đặc tính liên quan đến các hợp chất có công thức (I) ở dạng cơ bản tự do của chúng, như điểm nóng chảy cao hơn, cải thiện khả năng hòa tan trong môi trường nước và đa hình rời rạc theo XRPD.

Tính đến những phát hiện đáng ngạc nhiên này, tức là mức độ tinh khiết cao của hợp chất có công thức (I) đạt được bằng quy trình theo sáng chế và các đặc tính thuận lợi của các muối hydroclorua của hợp chất có công thức (I), cụ thể là của muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I), các tác giả sáng chế theo đây đề cập đến sáng chế theo các khía cạnh sau.

Trong khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình tạo hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó X được lựa chọn từ O và NH; và

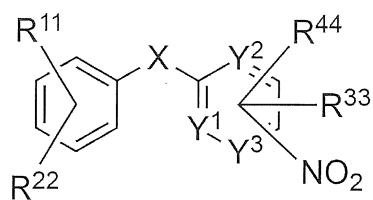
trong đó Y¹, Y² và Y³ mỗi loại được lựa chọn độc lập từ N và CH; và

trong đó R¹ và R² mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl; và

trong đó R³ và R⁴ mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, halogen và C1-C10 alkyl

bao gồm:

khử hợp chất có công thức (II) với hydro có trong chất xúc tác paladi và dung môi trong đó dung môi là dung môi aprotic phân cực hoặc rượu C3-C10



Công thức (II)

trong đó X được lựa chọn từ O và NH; và

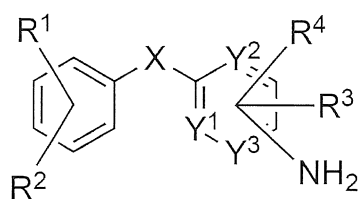
trong đó Y¹, Y² và Y³ mỗi loại được lựa chọn độc lập từ N và CH; và

trong đó R¹¹ và R²² mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl; và

trong đó R³³ và R⁴⁴ mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, halogen và C1-C10 alkyl;

để tạo ra hợp chất có công thức (I) đã đề cập.

Trong khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến quy trình tạo muối hydroclorua của hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó X được lựa chọn từ O và NH; và

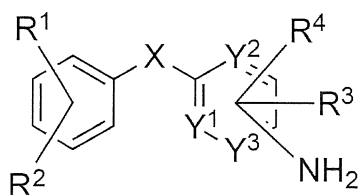
trong đó Y¹, Y² và Y³ mỗi loại được lựa chọn độc lập từ N và CH; và

trong đó R¹ và R² mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl; và

trong đó R³ và R⁴ mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, halogen và C1-C10 alkyl

bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (I) đã đề cập với axit hydrocloric.

Trong khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến quy trình tạo muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó X được lựa chọn từ O và NH; và

trong đó Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ N và CH; và

trong đó R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl; và

trong đó R^3 và R^4 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, halogen và C1-C10 alkyl

bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (I) đã đề cập nhỏ hơn 1,5 mol đương lượng của axit hydrocloric.

Trong khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập đến muối hydroclorua của hợp chất có công thức (I) như được đề cập ở đây.

Trong khía cạnh thứ năm, sáng chế đề cập đến muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) như được đề cập ở đây.

Trong khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề cập đến muối hydroclorua của hợp chất có công thức (I) như được đề cập ở đây để sử dụng như là thuốc.

Trong khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề cập đến muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) như được đề cập ở đây để sử dụng như là thuốc.

Trong khía cạnh thứ tám, sáng chế đề cập đến muối hydroclorua của hợp chất có công thức (I) như được đề cập ở đây để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa ung thư.

Trong khía cạnh thứ chín, sáng chế đề cập đến muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) như được đề cập ở đây để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa ung thư.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Trong phần sau, sáng chế được mô tả chi tiết có tham chiếu đến các số liệu kèm theo, trong đó:

Hình 1 minh họa biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (Ia), tức là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua. Biểu đồ nhiệt DSC chỉ ra rằng 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua có điểm nóng chảy với điểm bắt đầu 170,9 °C và điểm cao nhất 173,4 °C.

Hình 2 minh họa biểu đồ nhiệt DSC của hợp chất có công thức (Ia), tức là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin. Biểu đồ nhiệt DSC chỉ ra điểm nóng chảy của hợp chất có công thức (Ia) với điểm bắt đầu 90,8 °C và điểm cao nhất 92,0 °C.

Hình 3 minh họa đồ thị nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (Ia), tức là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin

monohydroclorua.

Hình 4 minh họa sắc ký đồ HPLC của hợp chất có công thức (Ia), tức là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (độ tinh khiết: 99,9 %), thu được bằng quy trình theo sáng chế (xem Ví dụ 3A).

Hình 5 minh họa sắc ký đồ HPLC tham chiếu của hợp chất có công thức (Ia), tức là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin, thu được bằng quy trình được mô tả trong Công bố sáng chế số WO2013/093885 (Ví dụ 2).

Hình 6 minh họa biểu đồ nhiệt DSC của chất đã thu được khi phản ứng của 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (công thức (Ia)) với nhiều hơn 1,5 mol đương lượng của axit hydrocloric (Ví dụ 5). Biểu đồ nhiệt DSC chỉ ra rằng chất này không có điểm nóng chảy mạnh và gợi ý rằng có ít nhất hai loại.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết hơn và được lấy làm ví dụ.

Định nghĩa

Thuật ngữ "khoảng" đề cập đến $\pm 10\%$ của giá trị được đưa ra.

Thuật ngữ "cực, dung môi aprotic" đề cập đến các dung môi không chứa hydro có tính axit (Morrison và Boyd, Organic Chemistry 3rd. Edition, 31 (1974)) và có một cực theo $E_T(30)$ -Scale từ khoảng 36 kcal/mol đến khoảng 49 kcal/mol (C. Reichardt, Chem. Rev. 1994, 94, 2319 – 2358; C. Reichardt, G. Schäfer, Liebigs Ann. 1995, 1579 – 1582; R. Eberhardt, S. Löbbecke, B. Neidhart, C. Reichardt, Liebigs Ann. /Recueil 1997, 1195 – 1199; C. Reichardt, Green Chem. 2005, 7, 339 – 351; V. G. Machado, R. I. Stock, C. Reichardt, Chem. Rev. 2014, 114, 10429-10475.). Tương tác cho proton hoặc nhận proton thường lớn nhất khi nguyên tử gần với proton là nitơ hoặc oxy. Hành động này được cho là do liên kết hydro. Nói chung, độ bền liên kết hydro tăng khi tính axit của nhóm cho proton tăng lên, và tăng tính cơ bản của nhóm nhận proton. Cực, các dung môi aprotic phù hợp để sử dụng theo sáng chế sẽ là các dung môi không chứa nhóm chức axit hoặc bazơ và không phân hủy thành axit hoặc bazơ, bao gồm nhưng không giới hạn, keton, nitril, các nhóm thế thơm như chất thơm halogen, amit, sulfoxit, alkyl cacbonat, chất béo clo hóa, aldehyt thơm, sulfon, este, và các chất tương tự, hoặc hỗn hợp của chúng. Cực, các dung môi aprotic tốt hơn để sử dụng theo sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở, axeton, 2-butanon, 3-metyl-2-butanon, xyclohexanon, axetonitril, clorobenzen, metylen clorua, cloroform, triclouroetan, etylen clorua, benzaldehyt, sulfolan, etyl axetat, propyl axetat, amyl axetat, dimetyl sulfoxit (DMSO), dimetylformamit (DMF), dimetylxetamit, dietylcacbonat, propylen cacbonat, etylen cacbonat, metyl etyl keton, metyl isopropyl keton, metyl isobutyl keton, và hỗn hợp của chúng. Các dung môi khác có cực và đặc tính aprotic đã đề cập đã được biết đến trong kỹ thuật.

Thuật ngữ "Rượu C3-C10" đề cập đến nhóm alkanol mạch thẳng hoặc mạch nhánh không thể bao gồm 3-10 nguyên tử cacbon, tốt hơn là nhóm alkanol mạch thẳng hoặc mạch nhánh không thể bao gồm 3-5 nguyên tử cacbon ví dụ 1-propanol, 2-propanol, 2-butanol, 2-Metyl-1-propanol, hoặc 2-Metylpropan-2-ol, tốt hơn nữa là 2-butanol hoặc điểm 2-propanol, tốt nhất là 2-propanol.

Thuật ngữ "dung môi không phân cực" đề cập đến dung môi có cực theo $E_T(30)$ -Scale nhỏ hơn khoảng 35 kcal/mol. Các dung môi không phân cực tốt hơn là để sử dụng theo sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở, pentan, hexan, heptan, xyclohexan và toluen, cụ thể là heptan. Khi dung môi không phân cực ví dụ C5-C8-alkan, như pentan, hexan hoặc heptan, C5-C8-alkan đã đề cập có thể là các đồng phân tinh khiết (ví dụ n-pentan, n-hexan hoặc n-heptan) hoặc random mixture of hỗn hợp ngẫu nhiên của các đồng phân cấu trúc.

Thuật ngữ "dung môi protic" đề cập đến dung môi bao gồm nhóm cho proton. Không giới hạn các ví dụ về dung môi protic là ví dụ, nước.

Từ "Tout" đề cập đến nhiệt độ bên ngoài được đo bên ngoài bình phản ứng và từ "Ti" đề cập đến nhiệt độ bên trong được đo bên trong bình phản ứng. Khi nhiệt độ phản ứng được chỉ ra mà không chỉ định "Tout" hoặc "Ti", người ta hiểu rằng nhiệt độ được đo bên ngoài bình phản ứng.

Thuật ngữ "alkyl" đề cập đến nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh không thể, tốt hơn là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh không thể bao gồm 1-10 nguyên tử cacbon ("C1-C10 alkyl"), tốt hơn nữa là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh không thể bao gồm 3-8 nguyên tử cacbon ("C3-C8 alkyl"). Không giới hạn các ví dụ các nhóm alkyl là metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,1-dimetyl-3,3-dimetylbutyl và 1,1-dimetylbutyl. Nhóm alkyl cụ thể tốt hơn là tert-butyl.

Thuật ngữ "halogen" đề cập đến flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ "xycloalkyl" đề cập đến các nhóm monoxycyclic, bixycyclic, trixycyclic hoặc tetraxycyclic hydrocacbon không thể 3 đến 12 nguyên tử cacbon ("C3-C12 xycloalkyl"), tốt hơn là 5 đến 10 nguyên tử cacbon ("C5-C10 xycloalkyl"). Không giới hạn các ví dụ các nhóm xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và adamantyl. Các nhóm xycloalkyl cụ thể tốt hơn là xyclohexyl và adamantyl.

Thuật ngữ "than hoạt tính" đề cập đến một dạng cacbon được xử lý để có các lỗ nhỏ, khối lượng thấp làm tăng diện tích bề mặt sẵn có cho quá trình hấp thụ hoặc phản ứng hóa học. Than hoạt tính có diện tích bề mặt vượt quá 500 m²/g. Thông thường, diện tích bề mặt của than hoạt tính là khoảng 1000 m²/g, nhưng cũng có thể lên đến 3000 m²/g. Ví dụ không giới hạn của than hoạt tính là than hoạt tính có độ hấp thụ iot (0,05 mol I₂/I) >70 mL/g và/hoặc độ hấp thụ metylen xanh (0,15% dung dịch) >12 mL/0,1 g hoặc có độ hấp thụ iot 1200mg/g và/hoặc độ hấp thụ metylen xanh 255mg/g.

Thuật ngữ "bazo" đề cập đến hợp chất hóa học cho proton hợp chất khác khi phản ứng với nó. Bazo phù hợp để sử dụng theo sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn, ví dụ, amin bậc ba, hợp chất الليتھ hữu cơ và muối kim loại kiềm cơ bản và hydrua. Các ví dụ of tertiary amins include trietylamin, N-metylmorpholine và diisopropyletylamin. Các ví dụ của hợp chất الليتھ hữu cơ include metylliti (CH_3Li , MeLi), n-butylliti (n-BuLi), sec-butylliti (sec-BuLi) và tert-butylliti (tert-BuLi). Các ví dụ về muối và hydrua của kim loại kiềm cơ bản bao gồm, ví dụ, natri hydrua (NaH), kali hydrua (KH), natri cacbonat (Na_2CO_3), kali cacbonat (K_2CO_3), natri bicarbonat (NaHCO_3), natri và kali alkoxits bao gồm nhưng không giới hạn, natri và kali t-butoxit, propoxit, i-propoxit, etoxit, metoxit, và các chất tương tự, natri amit (NaNH_2), kali amit (KNH_2), và các chất tương tự. Bazo tốt hơn là MeLi , K_2CO_3 và Na_2CO_3 .

Thuật ngữ "muối hydroclorua" đề cập tương ứng đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó hợp chất có công thức (I) đã đề cập hoặc (Ia) được proton hóa và đối ion là clorua (Cl^-) và bao gồm muối mono- và/hoặc diclorua, cụ thể là hỗn hợp của muối mono- và diclorua.

Thuật ngữ "muối monohydroclorua" đề cập tương ứng đến hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), trong đó hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) đã đề cập được proton hóa một lần và đối ion là clorua (Cl^-). Do đó, phép đo phân tích của hợp chất đã đơn chức proton có công thức (I) hoặc (Ia) với clorua là 1:1.

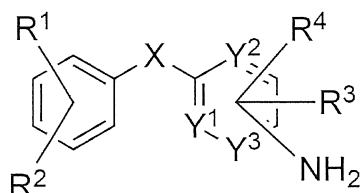
Thuật ngữ "độ tinh khiết" được minh họa theo phần trăm (%) và được tính từ sắc ký đồ HPLC được ghi lại ở 220 nm theo công thức sau đây:

$$\text{độ tinh khiết của hợp chất có công thức (I)} = (A_I/A_X) \times 100,$$

trong đó A_I là diện tích của đỉnh tương ứng với hợp chất có công thức (I), ví dụ hợp chất có công thức (Ia) và A_X là tổng diện tích của tất cả các đỉnh khác được quan sát trong sắc ký đồ HPLC.

Quy trình tạo hợp chất có công thức (I)

Trong khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình tạo hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó X được lựa chọn từ O và NH; và

trong đó Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ N và CH; và

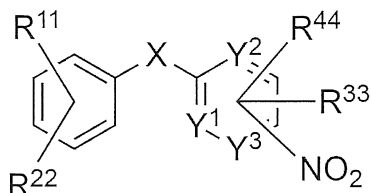
trong đó R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, C1-C10 alkyl và

C3-C12 xycloalkyl; và

trong đó R^3 và R^4 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, halogen và C1-C10 alkyl,

bao gồm:

khử hợp chất có công thức (II) với hydro có trong chất xúc tác paladi và dung môi trong đó dung môi là dung môi aprotic phân cực hoặc rượu C3-C10



Công thức (II)

trong đó X được lựa chọn từ O và NH; và

trong đó Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ N và CH; và

trong đó R^{11} và R^{22} mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl; và

trong đó R^{33} và R^{44} mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, halogen và C1-C10 alkyl;

để tạo ra hợp chất có công thức (I) đã đề cập.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất trong đó chất xúc tác paladi là paladi trên than hoạt tính.

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất trong đó chất xúc tác paladi đã đề cập là paladi trên than hoạt tính được lựa chọn từ paladi trên than hoạt tính bao gồm khoảng 10% trọng lượng/trọng lượng paladi và paladi trên than hoạt tính bao gồm khoảng 5% trọng lượng/trọng lượng paladi, cụ thể là paladi trên than hoạt tính bao gồm khoảng 5% trọng lượng/trọng lượng paladi.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất trong đó sự khử đã đề cập của hợp chất có công thức (II) để tạo ra hợp chất có công thức (I) bao gồm:

(a) cung cấp dung dịch của hợp chất có công thức (II) trong dung môi trong đó dung môi là dung môi aprotic phân cực hoặc rượu C3-C10; tiếp theo là

(b) thêm chất xúc tác paladi vào dung dịch của bước (a); và

(c) phản ứng hỗn hợp thu được trong bước (b) với hydro;

trong đó chất xúc tác paladi đã đề cập được thêm trong bước (b) được thêm như

bột khô hoặc như là chất huyền phù trong dung môi được sử dụng trong bước (a), tốt hơn là như chất huyền phù trong dung môi được sử dụng trong bước (a).

Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất trong đó lượng paladi liên quan đến hợp chất có công thức (II) nhỏ hơn 7 mol%, tốt hơn là nhỏ hơn khoảng 6 mol%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 5 mol%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 4 mol%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 3 mol%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 2 mol%, cụ thể là khoảng 1,25 mol%.

Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất trong đó lượng paladi liên quan đến hợp chất có công thức (II) nhỏ hơn 7 mol% và bằng hoặc lớn hơn 1 mol%, tốt hơn là nhỏ hơn khoảng 6 mol% và bằng hoặc lớn hơn 1 mol%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 5 mol% và bằng hoặc lớn hơn 1 mol%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 4 mol% và bằng hoặc lớn hơn 1 mol%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 3 mol% và bằng hoặc lớn hơn 1 mol%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 2 mol% và bằng hoặc lớn hơn 1 mol%, cụ thể là khoảng 1,25 mol%.

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất trong đó dung môi được lựa chọn từ 2-propanol, axeton, 2-butanon, 3-metyl-2-butanon, xyclohexanon, axetonitril, clorobenzen, metylen clorua, cloroform, trichloroetan, etylen clorua, benzaldehyt, sulfolan, etyl axetat, propyl axetat, amyl axetat, dimetylsulfoxit (DMSO), dimetylformamit (DMF), dimetylaxetamit, diethylcacbonat, propylen cacbonat, etylen cacbonat, metyl etyl keton, metyl isopropyl keton, metyl isobutyl keton và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất trong đó dung môi được lựa chọn từ 2-propanol, axeton, 2-butanon, 3-metyl-2-butanon, xyclohexanon, axetonitril, clorobenzen, metylen clorua, cloroform, trichloroetan, etylen clorua, benzaldehyt, sulfolan, etyl axetat, propyl axetat, amyl axetat, dimetylsulfoxit (DMSO), dimetylformamit (DMF), dimetylaxetamit, diethylcacbonat, propylen cacbonat, etylen cacbonat và hỗn hợp của chúng.

Trong phương án tốt hơn nữa, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất trong đó dung môi là dung môi aprotic phân cực.

Trong phương án thậm chí tốt hơn nữa, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất trong đó dung môi được lựa chọn từ axeton, 2-butanon, 3-metyl-2-butanon, xyclohexanon, axetonitril, clorobenzen, metylen clorua, cloroform, trichloroetan, etylen clorua, benzaldehyt, sulfolan, etyl axetat, propyl axetat, amyl axetat, dimetylsulfoxit (DMSO), dimetylformamit (DMF), dimetylaxetamit, diethylcacbonat, propylen cacbonat, etylen cacbonat, metyl etyl keton, metyl isopropyl keton, metyl isobutyl keton và hỗn hợp của chúng.

Trong phương án thậm chí còn tốt hơn nữa, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất trong đó dung môi được lựa chọn từ axeton, 2-butanon, 3-metyl-2-

butanon, xyclohexanon, axetonitril, clorobenzen, metylen clorua, cloroform, trichloroetan, etylen clorua, benzaldehyt, sulfolan, etyl axetat, propyl axetat, amyl axetat, dimetylsulfoxit (DMSO), dimetylformamit (DMF), dimetylaxetamit, diethylcacbonat, propylen cacbonat, etylen cacbonat và hỗn hợp của chúng.

Trong phương án cụ thể tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất trong đó dung môi là etyl axetat hoặc 2-propanol.

Trong phương án cụ thể tốt hơn nữa, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất trong đó dung môi là etyl axetat.

Các tác giả sáng chế đã tìm ra điều ngạc nhiên là quy trình theo sáng chế cho phép thời gian phản ứng ngắn hơn quy trình kỹ thuật trước được mô tả trong Công bố sáng chế số WO2013/093885.

Theo đó, trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó sự khử của hợp chất có công thức (II) đã đề cập với hợp chất có công thức (I) đã đề cập được hoàn thành sau 1 đến 3 h, tốt hơn là sau 1,5 đến 3 h, tốt hơn nữa là sau 2 đến 3 h, ví dụ sau 2,5 h, tốt hơn là khi được thực hiện sử dụng 1,2 kg của hợp chất có công thức (II).

Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó sự khử của hợp chất có công thức (II) đã đề cập với hợp chất có công thức (I) đã đề cập được hoàn thành sau 0,5 đến 1,5 h, tốt hơn là sau 40 phút, tốt hơn là khi được thực hiện sử dụng 300 g của hợp chất có công thức (II).

Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, còn bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (I) với than hoạt tính.

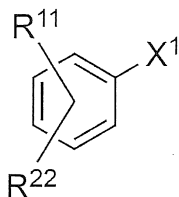
Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, còn bao gồm kết tinh hợp chất có công thức (I).

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, còn bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (I) với than hoạt tính; và kết tinh hợp chất có công thức (I).

Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, còn bao gồm kết tinh hợp chất có công thức (I), trong đó kết tinh đã đề cập bao gồm kết tủa của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể từ hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi như được đề cập ở đây, tốt hơn là cực, dung môi aprotic được sử dụng trong việc khử của hợp chất có công thức (II), và dung môi không phân cực.

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, còn bao gồm kết tinh hợp chất có công thức (I), trong đó kết tinh đã đề cập bao gồm kết tủa của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể từ hỗn hợp dung môi bao gồm etyl axetat và heptan.

Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó nguyên liệu ban đầu của công thức (II) được thu được bởi quy trình bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (III)

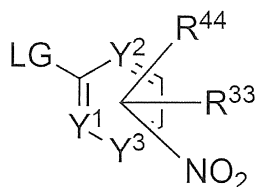


Công thức (III)

trong đó X¹ được lựa chọn từ OH và NH₂; và

trong đó R¹¹ và R²² mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl

với hợp chất có công thức (IV)



Công thức (IV)

trong đó LG là nhóm tách; và

trong đó Y¹, Y² và Y³ mỗi loại được lựa chọn độc lập từ N và CH; và

trong đó R³³ và R⁴⁴ mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, halogen và C1-C10 alkyl;

có trong bazơ để tạo ra nguyên liệu ban đầu đã đề cập của công thức (II) trong đó X là O hoặc NH, trong đó R¹¹ và R²² như được xác định đối với hợp chất có công thức (III); và trong đó R³³, R⁴⁴, Y¹, Y² và Y³ như được xác định đối với hợp chất có công thức (IV); và tùy chọn còn bao gồm kết tinh nguyên liệu ban đầu đã đề cập của công thức (II).

Trong một phương án nhóm tách LG được lựa chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, Br, mesylat, tosylat và triflat. Tốt hơn là, nhóm tách LG được lựa chọn từ nhóm bao gồm F, Cl, và Br.

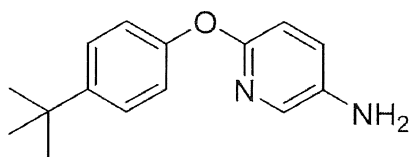
Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó nguyên liệu ban đầu của công thức (II) được thu được bởi quy trình bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (III) như được xác định ở trên, với hợp chất có công thức (IV) như được xác định ở trên có trong bazơ trong dung môi aprotic phân cực, tốt hơn là trong dung môi aprotic phân cực được lựa chọn từ dimethyl sulfoxit (DMSO), dimethyl formamit (DMF) hoặc hỗn hợp của chúng, tốt nhất là trong DMSO,

để tạo ra nguyên liệu ban đầu đã đề cập của công thức (II).

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó nguyên liệu ban đầu của công thức (II) được thu được bởi quy trình bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (III) như được xác định ở trên, với hợp chất có công thức (IV) như được xác định ở trên có trong bazơ để tạo ra nguyên liệu ban đầu đã đề cập của công thức (II), và tùy chọn còn bao gồm kết tinh nguyên liệu ban đầu đã đề cập của công thức (II), trong đó bazơ đã đề cập được lựa chọn từ nhóm bao gồm kali cacbonat (K_2CO_3), natri cacbonat (Na_2CO_3) xesi cacbonat (Cs_2CO_3) NEt_3 , bazơ Hünigs và 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), tốt hơn là được lựa chọn từ nhóm bao gồm kali cacbonat (K_2CO_3), natri cacbonat (Na_2CO_3) và xesi cacbonat (Cs_2CO_3). Tốt hơn nữa là bazơ đã đề cập là kali cacbonat (K_2CO_3).

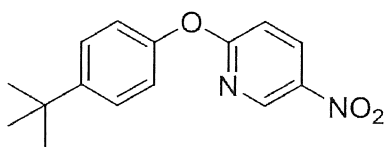
Theo phương án khác tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó nguyên liệu ban đầu của công thức (II) được thu được bởi quy trình bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (III) như được xác định ở trên, với hợp chất có công thức (IV) như được xác định ở trên có trong bazơ trong dung môi aprotic phân cực, tốt hơn là trong dung môi aprotic phân cực được lựa chọn từ dimetyl sulfoxit (DMSO), dimetyl formamit (DMF) hoặc hỗn hợp của chúng, tốt nhất là trong DMSO, để tạo ra nguyên liệu ban đầu đã đề cập của công thức (II); và tùy chọn còn bao gồm kết tinh nguyên liệu ban đầu đã đề cập của công thức (II), trong đó kết tinh đã đề cập bao gồm kết tủa của nguyên liệu ban đầu của công thức (II) ở dạng tinh thể từ hỗn hợp dung môi bao gồm cực, dung môi aprotic và dung môi không phân cực, tốt hơn là từ hỗn hợp dung môi bao gồm etyl axetat và heptan.

Trong phương án cụ thể tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó hợp chất có công thức (I) đã đề cập là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (công thức (Ia));



Công thức (Ia)

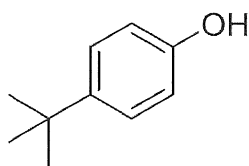
và trong đó hợp chất có công thức (II) đã đề cập là 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin (Công thức (IIa));



Công thức (IIa)

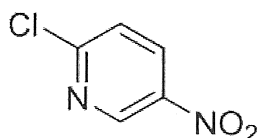
và tùy chọn trong đó nguyên liệu ban đầu của công thức (IIa) được thu được bởi

quy trình bao gồm phản ứng của 4-(tert-butyl)-phenol (công thức (IIIa))



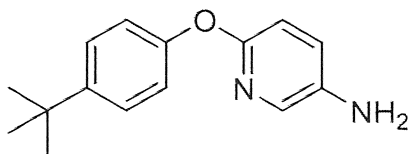
Công thức (IIIa)

với 2-cloro-5-nitro-pyridin (công thức (IVa))



Công thức (IVa)

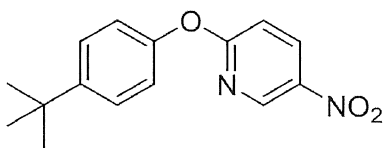
có trong bazơ để tạo ra 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin (Công thức (IIa)), và tùy chọn còn bao gồm kết tinh 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin đã đề cập (Công thức (IIa)).
Do đó, sáng chế đề cập đến quy trình tạo hợp chất có công thức (Ia)



Công thức (Ia)

bao gồm:

khử hợp chất có công thức (IIa) với hydro có trong chất xúc tác paladi và dung môi trong đó dung môi là dung môi aprotic phân cực hoặc rượu C3-C10



Công thức (IIa)

để tạo ra hợp chất có công thức (Ia) đã đề cập.

Trong phương án cụ thể còn tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất,

trong đó hợp chất có công thức (I) đã đề cập là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (công thức (Ia)); và

trong đó nguyên liệu ban đầu của công thức (II) là 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin (Công thức (IIa)); và

trong đó nguyên liệu ban đầu của công thức (IIa) được thu được bởi quy trình bao gồm phản ứng của 4-(tert-butyl)-phenol (công thức (IIIa)) với 2-cloro-5-nitropyridin (công thức (IVa)) có trong bazơ để tạo ra 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin (Công thức (IIa)); và

còn bao gồm kết tinh 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin đã đề cập (công thức (IIa)), trong đó 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin (Công thức (IIa)) is precipitated ở dạng tinh thể từ hỗn hợp dung môi bao gồm etyl axetat và heptan.

Trong phương án cụ thể còn tốt hơn theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình tạo 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (công thức (Ia)), bao gồm khử 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin (Công thức (IIa)) với hydro có trong paladi trên than hoạt tính và etyl axetat để tạo ra 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (công thức (Ia)).

Trong phương án cụ thể còn tốt hơn theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình tạo 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (công thức (Ia)) bao gồm khử 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin (Công thức (IIa)) với hydro có trong paladi trên than hoạt tính và etyl axetat để tạo ra 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (công thức (Ia)); trong đó lượng paladi liên quan đến hợp chất có công thức (IIa) nhỏ hơn 7 mol%, tốt hơn là nhỏ hơn khoảng 6 mol%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 5 mol%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 4 mol%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 3 mol%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 2 mol%, cụ thể là khoảng 1,25 mol%.

Trong phương án cụ thể còn tốt hơn theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình tạo 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (công thức (Ia)) bao gồm khử 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin (Công thức (IIa)) với hydro có trong paladi trên than hoạt tính và etyl axetat để tạo ra 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (công thức (Ia)); trong đó lượng paladi liên quan đến hợp chất có công thức (IIa) nhỏ hơn 7 mol% và bằng hoặc lớn hơn 1 mol%, tốt hơn là nhỏ hơn khoảng 6 mol% và bằng hoặc lớn hơn 1 mol%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 5 mol% và bằng hoặc lớn hơn 1 mol%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 4 mol% và bằng hoặc lớn hơn 1 mol%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 3 mol% và bằng hoặc lớn hơn 1 mol%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 2 mol% và bằng hoặc lớn hơn 1 mol%, cụ thể là khoảng 1,25 mol%.

Trong phương án cụ thể còn tốt hơn theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình tạo 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (công thức (Ia)) bao gồm khử 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin (Công thức (IIa)) với hydro có trong paladi trên than hoạt tính và etyl axetat để tạo ra 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (công thức (Ia));

trong đó sự khử đã đề cập của 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin (Công thức (IIa)) với hydro bao gồm:

(a) cung cấp dung dịch of 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin

(Công thức (IIa)) trong etyl axetat; sau đó là

(b) thêm paladi trên than vào dung dịch của bước (a); và

(c) phản ứng của chất huyền phù thu được trong bước (b) với hydro;

trong đó the paladi trên than hoạt tính được thêm trong bước (b) được thêm là chất bột khô hoặc là chất huyền phù trong etyl axetat, tốt hơn là như chất huyền phù trong etyl axetat.

Hợp chất có công thức (I)

Tốt hơn là nhóm NH_2 ở vị trí 4 (para) đối với nhóm X của vòng có các nhóm Y^1 , Y^2 và Y^3 . Tốt hơn là các nhóm R^1 hoặc R^2 ở vị trí 3 (meta) hoặc 4 (para) đối với nhóm X của vòng không có các nhóm Y^1 , Y^2 và Y^3 , tốt hơn nữa là R^1 ở vị trí 4 (para) đối với nhóm X của vòng không có các nhóm Y^1 , Y^2 và Y^3 , trong đó R^2 là H, thậm chí tốt hơn nữa là R^1 là H, trong đó R^2 ở vị trí 4 (para) đối với nhóm X của vòng không có các nhóm Y^1 , Y^2 và Y^3 . Tốt hơn là nhóm R^3 hoặc R^4 ở vị trí 2 (ortho) (được cung cấp Y^2 và/hoặc Y^1 là C) đối với nhóm X của vòng có các nhóm Y^1 , Y^2 và Y^3 . Tốt hơn nữa là R^3 ở vị trí 2 (ortho) (được cung cấp Y^2 và/hoặc Y^1 là C) đối với nhóm X của vòng có các nhóm Y^1 , Y^2 và Y^3 , trong đó R^4 là H, thậm chí tốt hơn nữa là R^3 là H, trong đó R^4 ở vị trí 2 (ortho) (được cung cấp Y^2 và/hoặc Y^1 là C) đối với nhóm X của vòng có các nhóm Y^1 , Y^2 và Y^3 . Tốt hơn là các nhóm R^{11} or R^{22} ở vị trí 3 (meta) or 4 (para) đối với nhóm X của vòng không có các nhóm Y^1 , Y^2 và Y^3 , tốt hơn nữa là R^{11} ở vị trí 4 (para) đối với nhóm X của vòng không có các nhóm Y^1 , Y^2 và Y^3 , trong đó R^{22} là H, thậm chí tốt hơn nữa là R^{11} là H, trong đó R^{22} ở vị trí 4 (para) đối với nhóm X của vòng không có các nhóm Y^1 , Y^2 và Y^3 . Tốt hơn là nhóm R^{33} or R^{43} ở vị trí 2 (ortho) (được cung cấp Y^2 và/hoặc Y^1 là C) đối với nhóm X của vòng có các nhóm Y^1 , Y^2 và Y^3 , tốt hơn nữa là R^{33} ở vị trí 2 (ortho) (được cung cấp Y^2 và/hoặc Y^1 là C) đối với nhóm X của vòng có các nhóm Y^1 , Y^2 và Y^3 , trong đó R^{44} là H, thậm chí tốt hơn nữa là R^{33} là H, trong đó R^{43} ở vị trí 2 (ortho) (được cung cấp Y^2 và/hoặc Y^1 là C) đối với nhóm X của vòng có các nhóm Y^1 , Y^2 và Y^3 .

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập X là O; và trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập X là O.

Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại được lựa chọn từ N và CH, trong đó ít nhất một trong số Y^1 , Y^2 và Y^3 là CH; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại được lựa chọn từ N và CH, trong đó ít nhất một trong số Y^1 , Y^2 và Y^3 là CH.

Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất,

trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại được lựa chọn từ N và CH, trong đó ít nhất một trong số Y^1 và Y^3 là CH; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại được lựa chọn từ N và CH, trong đó ít nhất một trong số Y^1 và Y^3 là CH.

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH.

Trong phương án tốt hơn nữa, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

Y^1 là N; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

Y^1 là N; và Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H và C1-C10 alkyl; và trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập R^{11} và R^{22} mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H và C1-C10 alkyl.

Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H và C3-C12 xycloalkyl; và trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập R^{11} và R^{22} mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H và C3-C12 xycloalkyl.

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl; và trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập R^{11} là H và R^{22} được lựa chọn từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl.

Theo phương án khác tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,1-dimethyl-3,3-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập R^{11} là H và R^{22}

được lựa chọn từ H, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,1-dimethyl-3,3-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, cyclohexyl và adamantyl.

Trong phương án cụ thể tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập R^1 là H và R^2 là tert-butyl; và trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập R^{11} là H và R^{22} là tert-butyl.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập R^3 và R^4 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, và halogen; và trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập R^{33} và R^{44} mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, và halogen.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập R^3 và R^4 cả hai đều là halogen, tốt hơn là flo; và trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập R^{33} và R^{44} cả hai đều là halogen, tốt hơn là flo.

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và halogen, tốt hơn là từ H và flo; và trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập R^{33} là H và R^{44} được lựa chọn từ H, và halogen, tốt hơn là từ H và flo.

Trong phương án cụ thể tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập R^3 và R^4 cả hai đều là H; và trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập R^{33} và R^{44} cả hai đều là H.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại được lựa chọn từ N và CH, trong đó ít nhất một trong số Y^1 , Y^2 và Y^3 là CH; và

R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 cycloalkyl; và

R^3 và R^4 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H và halogen; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất,

trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại được lựa chọn từ N và CH, trong đó ít nhất một trong số Y^1 và Y^3 là CH; và

R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl; và

R^3 và R^4 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H và halogen; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl; và

R^3 và R^4 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H và halogen; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl; và

R^3 và R^4 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H và halogen; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và halogen; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, C3-C8 alkyl và C5-C10 xycloalkyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và halogen; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H và C3-C8 alkyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và halogen; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y¹, Y² và Y³ như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và
 R¹¹ bằng với R¹, R²² bằng với R², R³³ bằng với R³ và R⁴⁴ bằng với R⁴ của
 hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y¹ được lựa chọn từ N và CH; và

Y² và Y³ mỗi loại là CH; và

R¹ là H và R² được lựa chọn từ H và C5-C10 xycloalkyl; và

R³ là H và R⁴ được lựa chọn từ H và halogen; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y¹, Y² và Y³ như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R¹¹ bằng với R¹, R²² bằng với R², R³³ bằng với R³ và R⁴⁴ bằng với R⁴ của
 hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là O; và

Y¹ được lựa chọn từ N và CH; và

Y² và Y³ mỗi loại là CH; và

R¹ là H và R² được lựa chọn từ H và C3-C8 alkyl; và

R³ là H và R⁴ được lựa chọn từ H và halogen; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y¹, Y² và Y³ như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R¹¹ bằng với R¹, R²² bằng với R², R³³ bằng với R³ và R⁴⁴ bằng với R⁴ của
 hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là O; và

Y¹ được lựa chọn từ N và CH; và

Y² và Y³ mỗi loại là CH; và

R¹ là H và R² được lựa chọn từ H và C5-C10 xycloalkyl; và

R³ là H và R⁴ được lựa chọn từ H và halogen; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y¹, Y² và Y³ như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R¹¹ bằng với R¹, R²² bằng với R², R³³ bằng với R³ và R⁴⁴ bằng với R⁴ của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là NH; và

Y¹ được lựa chọn từ N và CH; và

Y² và Y³ mỗi loại là CH; và

R¹ là H và R² được lựa chọn từ H và C3-C8 alkyl; và

R³ là H và R⁴ được lựa chọn từ H và halogen; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y¹, Y² và Y³ như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R¹¹ bằng với R¹, R²² bằng với R², R³³ bằng với R³ và R⁴⁴ bằng với R⁴ của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là NH; và

Y¹ được lựa chọn từ N và CH; và

Y² và Y³ mỗi loại là CH; và

R¹ là H và R² được lựa chọn từ H và C5-C10 xycloalkyl; và

R³ là H và R⁴ được lựa chọn từ H và halogen; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y¹, Y² và Y³ như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R¹¹ bằng với R¹, R²² bằng với R², R³³ bằng với R³ và R⁴⁴ bằng với R⁴ của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y¹ được lựa chọn từ N và CH; và

Y² và Y³ mỗi loại là CH; và

R¹ và R² mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-

propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,1-dimethyl-3,3-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 và R^4 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H và F; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,1-dimethyl-3,3-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 và R^4 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H và F; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,1-dimethyl-3,3-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 và R^4 được lựa chọn từ H và F; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là O; và

Y^1 là N; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,1-dimethyl-3,3-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và F; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là O; và

Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,1-dimethyl-3,3-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và F; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là NH; và

Y^1 là N; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,1-dimethyl-3,3-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và F; và
trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là NH; và

Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,1-dimetyl-3,3-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và F; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là O; và

Y^1 là N; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,1-dimetyl-3,3-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và F; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là O; và

Y^1 là N; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,1-dimethyl-3,3-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 là H; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là O; và

Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,1-dimethyl-3,3-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và F; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là NH; và

Y^1 là N; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,1-dimethyl-3,3-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và F; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là NH; và

Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,1-dimethyl-3,3-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và F; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại được lựa chọn từ N và CH; và

R^1 là H và R^2 là tert-butyl; và

R^3 và R^4 cả hai đều là H; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y^1 , Y^2 và Y^3 như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R^{11} bằng với R^1 , R^{22} bằng với R^2 , R^{33} bằng với R^3 và R^{44} bằng với R^4 của hợp chất có công thức (I).

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 là tert-butyl; và

R^3 và R^4 cả hai đều là H; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y¹, Y² và Y³ như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và
 R¹¹ bằng với R¹, R²² bằng với R², R³³ bằng với R³ và R⁴⁴ bằng với R⁴ của
 hợp chất có công thức (I).

Theo phương án khác tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ
 nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y¹ là N; và

Y² và Y³ mỗi loại là CH; và

R¹ là H và R² là tert-butyl; và

R³ và R⁴ cả hai đều là H; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y¹, Y² và Y³ như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

R¹¹ bằng với R¹, R²² bằng với R², R³³ bằng với R³ và R⁴⁴ bằng với R⁴ của
 hợp chất có công thức (I).

Theo phương án khác tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ
 nhất, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y¹, Y² và Y³ mỗi loại là CH; và

R¹ là H và R² là tert-butyl; và

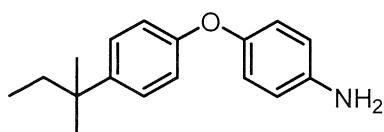
R³ và R⁴ cả hai đều là H; và

trong đó đối với hợp chất có công thức (II) đã đề cập

X, Y¹, Y² và Y³ như được xác định đối với hợp chất có công thức (I); và

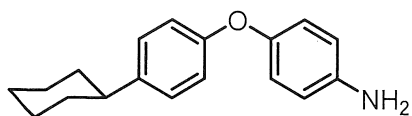
R¹¹ bằng với R¹, R²² bằng với R², R³³ bằng với R³ và R⁴⁴ bằng với R⁴ của
 hợp chất có công thức (I).

Trong phương án cụ thể tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh
 thứ nhất, trong đó hợp chất có công thức (I) đã đề cập được lựa chọn từ



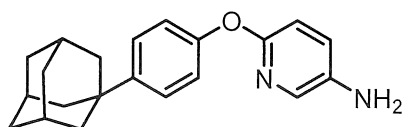
Công thức V

4-(4-(tert-pentyl)phenoxy)anilin,



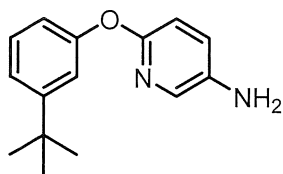
Công thức VI

4-(4-cyclohexylphenoxy)anilin,



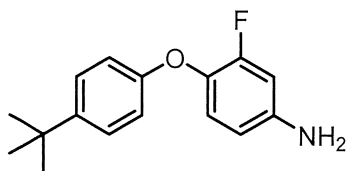
Công thức VII

6-(4-((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)phenoxy)pyridin-3-amin,



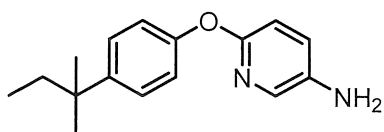
Công thức VIII

6-(3-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin,



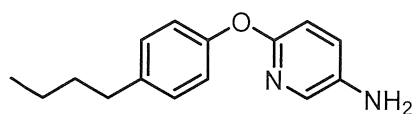
Công thức IX

4-(4-(tert-butyl)phenoxy)-3-fluoroanilin,



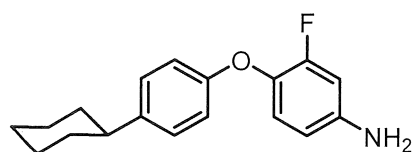
Công thức X

6-(4-(tert-Pentyl)phenoxy)pyridin-3-amin,



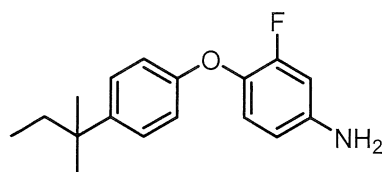
Công thức XI

6-(4-Butylphenoxy)pyridin-3-amin,



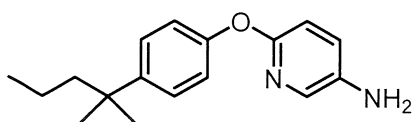
Công thức XII

4-(4-Xyclohexylphenoxy)-3-floroanilin,



Công thức XIII

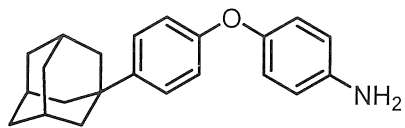
3-Floro-4-(4-(tert-pentyl)phenoxy)anilin,



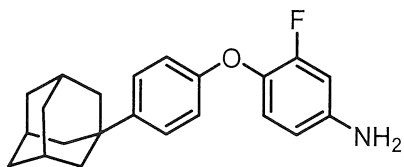
Công thức XIV

6-(4-(2-Metylpentan-2-yl)phenoxy)pyridin-3-amin,

Công thức XV

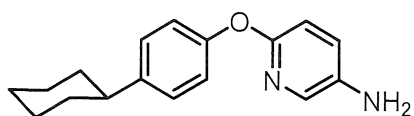


4-((3r,5r,7r)-Adamantan-1-yl)phenoxyanilin,



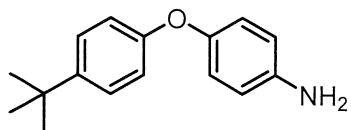
4-((3r,5r,7r)-Adamantan-1-yl)phenoxy-3-fluoroanilin,

Công thức XVI



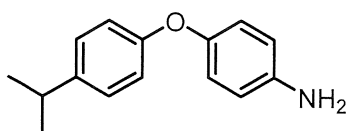
6-(4-cyclohexylphenoxy)pyridin-3-amin,

Công thức XVII



4-(4-(tert-butyl)phenoxy)anilin,

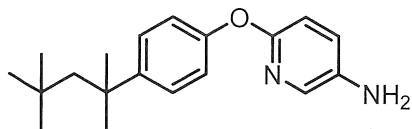
Công thức XVIII



4-(4-isopropylphenoxy)anilin, và

Công thức XIX

Công thức XX



6-(4-(2,4,4-trimethylpentan-2-yl)phenoxy)pyridin-3-amin;

và

trong đó hợp chất có công thức (II) đã đề cập được lựa chọn từ các chất tương tự nitroaryl của hợp chất có các công thức (V)-(XX) như đề cập ở trên.

Trong phương án cụ thể còn tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất,

trong đó hợp chất có công thức (I) đã đề cập là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (công thức (Ia)); và

trong đó hợp chất có công thức (II) đã đề cập là 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin (Công thức (IIa)).

Hydroclorua và muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I)

Các tác giả sáng chế đã tìm ra điều ngạc nhiên là, khi hợp chất có công thức (I) được chuyển thành muối hydroclorua của chúng, muối ổn định thu được trong đó tất cả nỗ lực để tạo ra các muối bổ sung có tính axit khác không thành công. Các tác giả sáng chế cũng đã tìm ra điều ngạc nhiên là, khi hợp chất có công thức (I) được chuyển thành các muối monohydroclorua của chúng, mức độ tinh khiết được gia tăng hơn nữa trong đó các muối monohydroclorua đã đề cập thường thu được là không màu, các chất rắn kết tinh (xem ví dụ, Ví dụ 4), trong khi màu của bazơ tự do tương ứng thay đổi theo từng đợt (khoảng từ không màu đến hơi đỏ), không phụ thuộc vào mức độ tinh khiết phân tích, luôn nhất quán và có khả năng tái tạo cao (99,9% tinh khiết như được xác định bởi HPLC, hàm lượng Pd <1 ppm như được xác định bằng phân tích nguyên tố). Khi cung cấp các thành phần được phẩm hoạt tính (API) cho ngành dược phẩm, các đặc tính nhất quán của API, bao gồm cả màu sắc, ngoại hình vật lý, độ tinh khiết, độ hòa tan và khả năng tái sản xuất của chúng có tầm quan trọng hàng đầu. Theo đó, độ tinh khiết cao, không màu và tinh thể muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) đặc biệt hữu ích như API, đã được chứng minh là rất nhất quán trong sản xuất quy mô lớn nhiều kg lặp đi lặp lại.

Đáng ngạc nhiên hơn nữa, các nỗ lực tạo thành các muối cộng axit khác hoặc các muối dihydroclorua tương ứng đã thất bại (xem Ví dụ 5). Đối với ví dụ, khi hơn 1,5 mol tương đương của axit hydrocloric được sử dụng để tạo ra muối hydroclorua của hợp chất có công thức (I), hỗn hợp của muối mono- và diclorua với các điểm nóng chảy không đạt đỉnh thu được (xem Ví dụ 5 và Hình 6).

Do đó, trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, còn bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) với axit hydrocloric, thông thường với lượng bằng hoặc hơn khoảng 1,5 mol đương lượng của axit hydrocloric, tốt hơn là bằng hoặc hơn khoảng 1,5 mol đương lượng và nhỏ hơn khoảng 5 mol đương lượng của axit hydrocloric, tốt hơn nữa là bằng hoặc hơn khoảng 2 mol đương lượng và nhỏ hơn khoảng 3 mol đương lượng của axit hydrocloric, thậm chí tốt hơn nữa là khoảng 2,5 mol đương lượng của axit hydrocloric để tạo ra muối hydroclorua của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) đã đề cập.

Do đó, trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, còn bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) nhỏ hơn khoảng 1,5 mol đương lượng của axit hydrocloric, thông thường với lượng nhỏ hơn khoảng 1,5 và bằng hoặc hơn khoảng 1 mol đương lượng của axit hydrocloric, tốt hơn là khoảng 1,4 mol đương lượng, tốt hơn nữa là khoảng 1,3 mol đương lượng, còn tốt hơn nữa là khoảng 1,2 mol đương lượng, thậm chí tốt hơn nữa là khoảng 1,1 mol đương lượng, tốt nhất là khoảng 1 mol đương lượng, ví dụ, khoảng 1,01 mol đương lượng của axit hydrocloric, để tạo ra muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) đã đề cập.

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, còn bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) nhỏ hơn khoảng 1,5 mol đương lượng của axit hydrocloric, thông thường với lượng nhỏ hơn khoảng 1,5 và bằng hoặc hơn khoảng 1 mol đương lượng của axit hydrocloric, tốt hơn là khoảng 1,4 mol đương lượng, tốt hơn nữa là khoảng 1,3 mol đương lượng, còn tốt hơn nữa là khoảng 1,2 mol đương lượng, thậm chí tốt hơn nữa là khoảng 1,1 mol đương lượng, tốt nhất là khoảng 1 mol đương lượng, ví dụ, khoảng 1,01 mol đương lượng của axit hydrocloric, để tạo ra muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) đã đề cập; trong đó phản ứng đã đề cập của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) với axit hydrocloric được thực hiện trong dung môi protic, tốt hơn là trong 2-propanol.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, còn bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) nhỏ hơn khoảng 1,5 mol đương lượng của axit hydrocloric, thông thường với lượng nhỏ hơn khoảng 1,5 và bằng hoặc hơn khoảng 1 mol đương lượng của axit hydrocloric, tốt hơn là khoảng 1,4 mol đương lượng, tốt hơn nữa là khoảng 1,3 mol đương lượng, còn tốt hơn nữa là khoảng 1,2 mol đương lượng, thậm chí tốt hơn nữa là khoảng 1,1 mol đương lượng, tốt nhất là khoảng 1 mol đương lượng, ví dụ, khoảng 1,01 mol đương lượng của axit hydrocloric, để tạo ra muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) đã đề cập, sau đó là kết tinh muối monohydroclorua đã đề cập.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, còn bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) nhỏ hơn khoảng 1,5 mol đương lượng của axit hydrocloric, thông thường với lượng nhỏ hơn khoảng 1,5 và

bằng hoặc hơn khoảng 1 mol đương lượng của axit hydrocloric, tốt hơn là khoảng 1,4 mol đương lượng, tốt hơn nữa là khoảng 1,3 mol đương lượng, còn tốt hơn nữa là khoảng 1,2 mol đương lượng, thậm chí tốt hơn nữa là khoảng 1,1 mol đương lượng, tốt nhất là khoảng 1 mol đương lượng, ví dụ, khoảng 1,01 mol đương lượng của axit hydrocloric, để tạo ra muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) đã đề cập, sau đó là kết tinh muối monohydroclorua đã đề cập, trong đó kết tinh đã đề cập bao gồm kết tủa của muối monohydroclorua đã đề cập ở dạng tinh thể từ hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi protic và dung môi không phân cực, tốt nhất là từ hỗn hợp dung môi bao gồm 2-propanol và heptan.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, còn bao gồm kết tinh hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) và phản ứng của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) nhỏ hơn khoảng 1,5 mol đương lượng của axit hydrocloric, thông thường với lượng nhỏ hơn khoảng 1,5 và bằng hoặc hơn khoảng 1 mol đương lượng của axit hydrocloric, tốt hơn là khoảng 1,4 mol đương lượng, tốt hơn nữa là khoảng 1,3 mol đương lượng, còn tốt hơn nữa là khoảng 1,2 mol đương lượng, thậm chí tốt hơn nữa là khoảng 1,1 mol đương lượng, tốt nhất là khoảng 1 mol đương lượng, ví dụ, khoảng 1,01 mol đương lượng của axit hydrocloric, để tạo ra muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) đã đề cập.

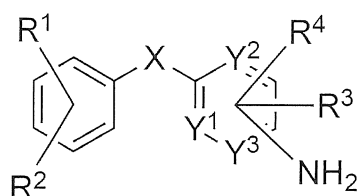
Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, còn bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) với than hoạt tính; kết tinh hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia); và phản ứng của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) nhỏ hơn khoảng 1,5 mol đương lượng của axit hydrocloric, thông thường với lượng nhỏ hơn khoảng 1,5 và bằng hoặc hơn khoảng 1 mol đương lượng của axit hydrocloric, tốt hơn là khoảng 1,4 mol đương lượng, tốt hơn nữa là khoảng 1,3 mol đương lượng, còn tốt hơn nữa là khoảng 1,2 mol đương lượng, thậm chí tốt hơn nữa là khoảng 1,1 mol đương lượng, tốt nhất là khoảng 1 mol đương lượng, ví dụ, khoảng 1,01 mol đương lượng của axit hydrocloric, để tạo ra muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) đã đề cập.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, còn bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) với than hoạt tính; kết tinh hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia); và phản ứng của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) nhỏ hơn khoảng 1,5 mol đương lượng của axit hydrocloric, thông thường với lượng nhỏ hơn khoảng 1,5 và bằng hoặc hơn khoảng 1 mol đương lượng của axit hydrocloric, tốt hơn là khoảng 1,4 mol đương lượng, tốt hơn nữa là khoảng 1,3 mol đương lượng, còn tốt hơn nữa là khoảng 1,2 mol đương lượng, thậm chí tốt hơn nữa là khoảng 1,1 mol đương lượng, tốt nhất là khoảng 1 mol đương lượng, ví dụ, khoảng 1,01 mol đương lượng của axit hydrocloric, để tạo ra muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) đã đề cập; trong đó kết tinh đã đề cập bao gồm kết tủa của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) đã đề cập ở dạng tinh thể từ hỗn hợp dung môi

bao gồm dung môi protic và dung môi không phân cực, tốt nhất là từ hỗn hợp dung môi bao gồm 2-propanol và heptan.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ nhất, còn bao gồm kết tinh hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) và phản ứng của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) nhỏ hơn khoảng 1,5 mol đương lượng của axit hydrocloric, thông thường với lượng nhỏ hơn khoảng 1,5 và bằng hoặc hơn khoảng 1 mol đương lượng của axit hydrocloric, tốt hơn là khoảng 1,4 mol đương lượng, tốt hơn nữa là khoảng 1,3 mol đương lượng, còn tốt hơn nữa là khoảng 1,2 mol đương lượng, thậm chí tốt hơn nữa là khoảng 1,1 mol đương lượng, tốt nhất là khoảng 1 mol đương lượng, ví dụ, khoảng 1,01 mol đương lượng của axit hydrocloric, để tạo ra muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia) đã đề cập, sau đó là kết tinh muối monohydroclorua đã đề cập.

Trong khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến quy trình tạo muối hydroclorua của hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó X được lựa chọn từ O và NH; và

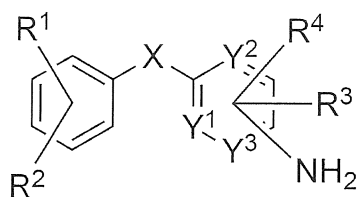
trong đó Y¹, Y² và Y³ mỗi loại được lựa chọn độc lập từ N và CH; và

trong đó R¹ và R² mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl; và

trong đó R³ và R⁴ mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, halogen và C1-C10 alkyl

bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (I) với axit hydrocloric, thông thường với lượng bằng hoặc hơn khoảng 1,5 mol đương lượng của axit hydrocloric, tốt hơn là bằng hoặc hơn khoảng 1,5 mol đương lượng và nhỏ hơn khoảng 5 mol đương lượng của axit hydrocloric, tốt hơn nữa là bằng hoặc hơn khoảng 2 mol đương lượng và nhỏ hơn khoảng 3 mol đương lượng của axit hydrocloric, thậm chí tốt hơn nữa là khoảng 2,5 mol đương lượng của axit hydrocloric để tạo ra muối hydroclorua của hợp chất có công thức (I) đã đề cập.

Trong khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến quy trình tạo muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó X được lựa chọn từ O và NH; và

trong đó Y¹, Y² và Y³ mỗi loại được lựa chọn độc lập từ N và CH; và

trong đó R¹ và R² mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl; và

trong đó R³ và R⁴ mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, halogen và C1-C10 alkyl

bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (I) đã đề cập nhỏ hơn 1,5 mol đương lượng của axit hydrocloric, thông thường với lượng nhỏ hơn khoảng 1,5 và bằng hoặc hơn khoảng 1 mol đương lượng của axit hydrocloric, tốt hơn là khoảng 1,4 mol đương lượng, tốt hơn nữa là khoảng 1,3 mol đương lượng, còn tốt hơn nữa là khoảng 1,2 mol đương lượng, thậm chí tốt hơn nữa là khoảng 1,1 mol đương lượng, tốt nhất là khoảng 1 mol đương lượng, ví dụ, khoảng 1,01 mol đương lượng của axit hydrocloric, để tạo ra muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ ba, còn bao gồm kết tinh muối monohydroclorua đã đề cập của hợp chất có công thức (I).

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ ba, còn bao gồm kết tinh muối monohydroclorua đã đề cập của hợp chất có công thức (I), trong đó kết tinh đã đề cập bao gồm kết tủa của muối monohydroclorua đã đề cập ở dạng tinh thể từ hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi protic và dung môi không phân cực, tốt nhất là từ hỗn hợp dung môi bao gồm 2-propanol và heptan.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ ba, trong đó hợp chất có công thức (I) được kết tinh trước phản ứng của nó với axit hydrocloric.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ ba, trong đó hợp chất có công thức (I) được phản ứng với than hoạt tính và được kết tinh trước phản ứng của nó với axit hydrocloric.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ ba, trong đó hợp chất có công thức (I) được phản ứng với than hoạt tính và kết tinh bằng cách kết tủa nó ở dạng tinh thể từ hỗn hợp dung môi bao gồm dung môi protic và dung môi không phân cực, tốt nhất là từ hỗn hợp dung môi bao gồm 2-propanol và heptan, trước phản ứng của nó với axit hydrocloric.

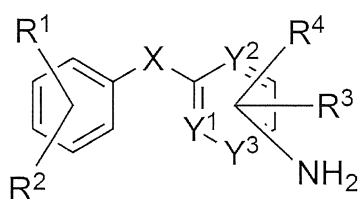
Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ ba, còn bao gồm kết tinh muối monohydroclorua đã đề cập của hợp chất có công thức (VI); trong đó hợp chất có công thức (I) được kết tinh trước phản ứng của nó với axit hydrocloric.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ ba, còn bao gồm kết tinh muối monohydroclorua đã đề cập của hợp chất có công thức (I); trong đó hợp chất có công thức (I) được phản ứng với cacbon trên than hoạt tính và được kết tinh trước phản ứng của nó với axit hydrocloric.

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ ba, trong đó phản ứng đã đề cập của hợp chất có công thức (I) với axit hydrocloric được thực hiện trong dung môi protic, tốt hơn là trong 2-propanol.

Điều đáng ngạc nhiên là các muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) có các đặc tính được cải thiện, như điểm nóng chảy cao hơn và cải thiện khả năng hòa tan trong môi trường nước, so với các hợp chất có công thức (I) ở dạng bazơ tự do của chúng. Ví dụ, 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua có điểm nóng chảy 173 °C (được đo bởi DSC; xem Hình 1), trong đó bazơ tự do tương ứng của công thức (Ia) có điểm nóng chảy là chỉ 92 °C (được đo bởi DSC; xem Hình 2). Đáng ngạc nhiên, tất cả các nỗ lực tạo thành muối cộng axit khác đều không thành công (Ví dụ 5). Ngoài ra, nỗ lực tạo ra muối dihydroclorua tương ứng của hợp chất có công thức (Ia) có kết quả đáng ngạc nhiên là sự hình thành chất (Ví dụ 5) có hai điểm nóng chảy (Hình 6), gợi ý rằng ít nhất hai loại đã có mặt.

Trong khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập đến muối hydroclorua của hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

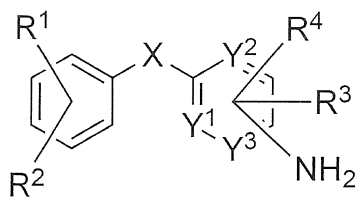
trong đó X được lựa chọn từ O và NH; và

trong đó Y¹, Y² và Y³ mỗi loại được lựa chọn độc lập từ N và CH; và

trong đó R¹ và R² mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl và

trong đó R³ và R⁴ mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, halogen và C1-C10 alkyl.

Trong khía cạnh thứ năm, sáng chế đề cập đến muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I)



Công thức (I)

trong đó X được lựa chọn từ O và NH; và

trong đó Y¹, Y² và Y³ mỗi loại được lựa chọn độc lập từ N và CH; và

trong đó R¹ và R² mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl và

trong đó R³ và R⁴ mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, halogen và C1-C10 alkyl.

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập X được lựa chọn từ O và NH.

Trong phương án cụ thể tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập X là O.

Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập Y¹, Y² và Y³ mỗi loại được lựa chọn từ N và CH, trong đó ít nhất một trong số Y¹, Y² và Y³ là CH.

Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập Y¹, Y² và Y³ mỗi loại được lựa chọn từ N và CH, trong đó ít nhất một trong số Y¹ và Y³ là CH.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập Y¹ được lựa chọn từ N và CH; và Y² và Y³ mỗi loại là CH.

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập Y¹ là N; và Y² và Y³ mỗi loại là CH.

Theo phương án khác tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư

và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập each of Y^1 , Y^2 và Y^3 là CH.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập Y^1 và Y^2 cả hai là CH; và Y^3 là N.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập Y^1 và Y^2 cả hai là N; và Y^3 là CH.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H và C1-C10 alkyl.

Trong phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H và C3-C12 xycloalkyl.

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl.

Theo phương án khác tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,1-dimethyl-3,3-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, xyclohexyl và adamantyl.

Trong phương án cụ thể tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập R^1 là H và R^2 là tert-butyl.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập R^3 và R^4 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, và halogen.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và

thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập R^3 và R^4 cả hai đều là halogen, tốt hơn là flo.

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H, và halogen, tốt hơn là từ H và flo.

Trong phương án cụ thể tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập R^3 và R^4 cả hai đều là H.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại được lựa chọn từ N và CH, trong đó ít nhất một trong số Y^1 , Y^2 và Y^3 là CH; và

R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl; và

R^3 và R^4 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H và halogen.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại được lựa chọn từ N và CH, trong đó ít nhất một trong số Y^1 và Y^3 là CH; và

R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl; và

R^3 và R^4 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H và halogen.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl; và

R^3 và R^4 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H và halogen.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl; và

R^3 và R^4 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H và halogen.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, C1-C10 alkyl và C3-C12 xycloalkyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và halogen.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, C3-C8 alkyl và C5-C10 xycloalkyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và halogen.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H và C3-C8 alkyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và halogen.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H và C5-C10 xycloalkyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và halogen.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là O; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H và C3-C8 alkyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và halogen.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là O; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H và C5-C10 xycloalkyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và halogen.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H và C3-C8 alkyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và halogen.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H và C5-C10 xycloalkyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và halogen.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,1-dimetyl-3,3-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^{12} và R^{13} mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H và F.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,1-dimetyl-3,3-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 và R^4 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H và F.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ

năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,1-dimetyl-3,3-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và F.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là O; và

Y^1 là N; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,1-dimetyl-3,3-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và F.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là O; và

Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,1-dimetyl-3,3-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và F.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là NH; và

Y^1 là N; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,1-dimetyl-3,3-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và F.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là NH; và

Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 và R^2 mỗi loại được lựa chọn độc lập từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,1-dimetyl-3,3-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và F.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là O; và

Y^1 là N; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,1-dimetyl-3,3-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và F.

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là O; và

Y^1 là N; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,1-dimetyl-3,3-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 là H.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và

thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là O; và

Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,1-dimetyl-3,3-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và F.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là NH; và

Y^1 là N; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,1-dimetyl-3,3-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và F.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X là NH; và

Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 được lựa chọn từ H, metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,1-dimetyl-3,3-dimetylbutyl, 1,1-dimetylbutyl, xyclohexyl và adamantyl; và

R^3 là H và R^4 được lựa chọn từ H và F.

Trong phương án tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại được lựa chọn từ N và CH; và

R^1 là H và R^2 là tert-butyl; và

R^3 và R^4 cả hai đều là H.

Theo phương án khác tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 được lựa chọn từ N và CH; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 là tert-butyl; và

R^3 và R^4 cả hai đều là H.

Theo phương án khác tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 là N; và

Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 là tert-butyl; và

R^3 và R^4 cả hai đều là H.

Theo phương án khác tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó đối với hợp chất có công thức (I) đã đề cập

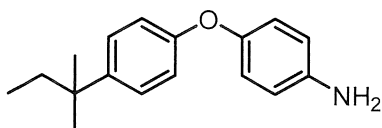
X được lựa chọn từ O và NH; và

Y^1 , Y^2 và Y^3 mỗi loại là CH; và

R^1 là H và R^2 là tert-butyl; và

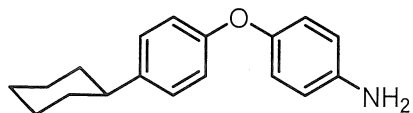
R^3 và R^4 cả hai đều là H.

Trong phương án cụ thể tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai và thứ ba hoặc muối hydroclorua và muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ tư và thứ năm, trong đó hợp chất có công thức (I) đã đề cập được lựa chọn từ



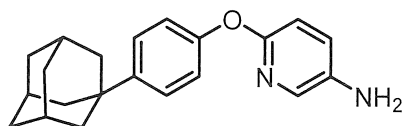
Công thức V

4-(4-(tert-penty)phenoxy)anilin,



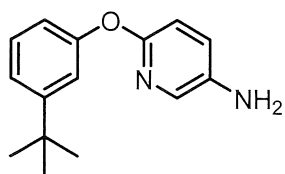
Công thức VI

4-(4-xyclohexylphenoxy)anilin,



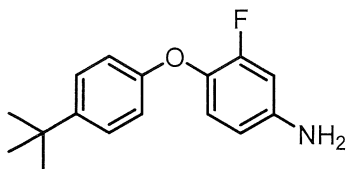
Công thức VII

6-(4-((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)phenoxy)pyridin-3-amin,



Công thức VIII

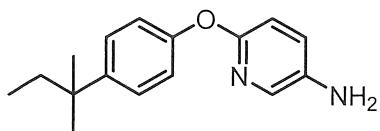
6-(3-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin,



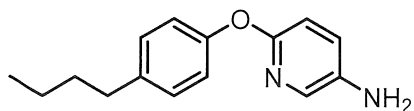
Công thức IX

4-(4-(tert-butyl)phenoxy)-3-floroanilin,

Công thức X

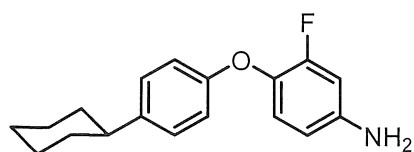


6-(4-(tert-Pentyl)phenoxy)pyridin-3-amin,



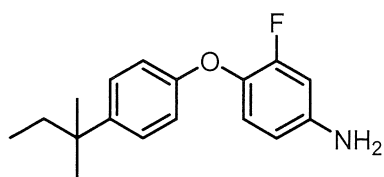
Công thức XI

6-(4-Butylphenoxy)pyridin-3-amin,



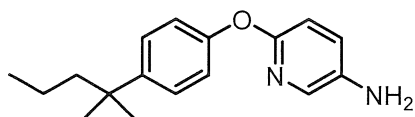
Công thức XII

4-(4-Cyclohexylphenoxy)-3-fluoroanilin,



Công thức XIII

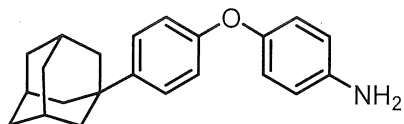
3-Fluoro-4-(4-(tert-pentyl)phenoxy)anilin,



Công thức XIV

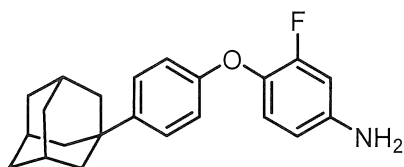
6-(4-(2-Methylpentan-2-

yl)phenoxy)pyridin-3-amin,



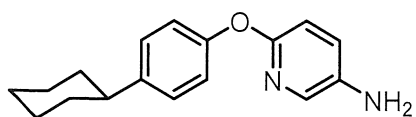
Công thức XV

4-(4-((3r,5r,7r)-Adamantan-1-yl)phenoxy)anilin,



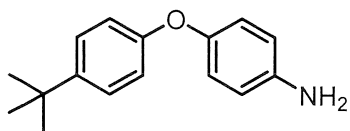
Công thức XVI

4-(4-((3r,5r,7r)-Adamantan-1-yl)phenoxy)-3-fluoroanilin,



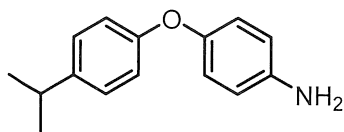
Công thức XVII

6-(4-xyclohexylphenoxy)pyridin-3-amin,



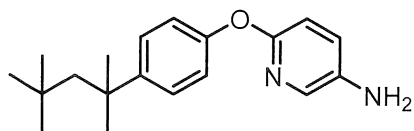
Công thức XVIII

4-(4-(tert-butyl)phenoxy)anilin,



Công thức XIX

4-(4-isopropylphenoxy)anilin, và



Công thức XX

6-(4-(2,4,4-trimethylpentan-2-yl)phenoxy)pyridin-3-amin.

Trong phương án cụ thể tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ hai hoặc muối hydroclorua theo khía cạnh thứ tư, trong đó hợp chất có công thức (I) đã đề cập là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin, tức là muối hydroclorua thu được bởi quy trình theo khía cạnh thứ hai hoặc muối hydroclorua theo khía cạnh thứ tư là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin hydroclorua.

Trong phương án cụ thể còn tốt hơn, sáng chế đề cập đến quy trình theo khía cạnh thứ ba hoặc muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ năm, trong đó hợp chất có công thức (I) đã đề cập là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin, tức là muối monohydroclorua thu được bởi quy trình theo khía cạnh thứ ba hoặc muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ năm là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua.

Trong phương án cụ thể tốt hơn, đề cập đến muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ năm, trong đó muối monohydroclorua đã đề cập là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua và có điểm nóng chảy khoảng 168 °C đến khoảng 178 °C, tốt hơn là khoảng 171 °C đến khoảng 175 °C, tốt nhất là khoảng 173 °C (được đo bằng nhiệt lượng quét vi sai (DSC)).

Trong phương án cụ thể còn tốt hơn, đề cập đến muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ năm, trong đó muối monohydroclorua đã đề cập là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua và có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm giá trị 2θ như được minh họa trong Hình 3 được đo bằng cách sử dụng bức xạ CuKα.

Trong phương án tốt hơn, đề cập đến muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ năm, trong đó muối monohydroclorua đã đề cập là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua và có độ tinh khiết 100% ($\geq 95\%$ diện tích được đo bởi HPLC-UV) sau khi lưu trữ trong 24 tháng tại 25°C, 60% độ ẩm tương đối.

Theo phương án khác tốt hơn, đề cập đến muối monohydroclorua theo khía cạnh thứ năm, trong đó muối monohydroclorua đã đề cập là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua và có độ tinh khiết 98,9% ($\geq 95\%$ diện tích được đo bởi HPLC-UV) sau khi lưu trữ trong 6 tháng tại 40°C, 75% độ ẩm tương đối.

Việc sử dụng hydroclorua và muối monohydroclorua theo sáng chế

Trong khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề cập đến muối hydroclorua của hợp chất có công thức (I) theo khía cạnh thứ tư và phương án của nó được đề cập ở trên, tốt hơn là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin hydroclorua, để sử dụng như là thuốc.

Trong khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề cập đến muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) theo khía cạnh thứ năm và phương án của nó được đề cập ở trên, tốt hơn là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua, để sử dụng như là thuốc.

Trong khía cạnh thứ tám, sáng chế đề cập đến muối hydroclorua của hợp chất có công thức (I) theo khía cạnh thứ tư và phương án của nó được đề cập ở trên, tốt hơn là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin hydroclorua, để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa ung thư.

Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng muối hydroclorua của hợp chất có công thức (I) theo khía cạnh thứ tư và phương án của nó được đề cập ở trên, tốt hơn là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin hydroclorua để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc ngăn ngừa ung thư.

Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng muối hydroclorua của hợp chất có công thức (I) theo khía cạnh thứ tư và phương án của nó được đề cập ở trên, tốt hơn là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin hydroclorua để điều trị và/hoặc ngăn ngừa ung thư.

Trong khía cạnh thứ chín, sáng chế đề cập đến muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) theo khía cạnh thứ năm và phương án của nó được đề cập ở trên, tốt hơn là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua, để sử dụng trong phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa ung thư.

Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) theo khía cạnh thứ năm và phương án của nó được đề cập ở trên, tốt hơn là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua để sản xuất thuốc để

điều trị và/hoặc ngăn ngừa ung thư.

Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) theo khía cạnh thứ năm và phương án của nó được đề cập ở trên, tốt hơn là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua để điều trị và/hoặc ngăn ngừa ung thư.

Trong một phương án của khía cạnh thứ tư và thứ năm theo sáng chế, bệnh ung thư là bệnh ung thư phụ thuộc Notch, tốt hơn là bệnh ung thư phụ thuộc Notch được lựa chọn từ nhóm bao gồm bệnh bạch cầu tăng lympho tế bào T cấp tính (T-ALL), ung thư máu dòng tuỷ mạn tính (CML), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho tế bào vỏ (MCL), ung thư vú, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, u ác tính, khối u não, hình thành mạch khối u và ung thư đại trực tràng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết hơn và cụ thể có tham chiếu đến các ví dụ, tuy nhiên, các ví dụ này không nhằm hạn chế sáng chế.

Nguyên liệu:

4-(tert-butyl)-phenol (công thức (IIIa)) và 2-cloro-5-nitro-pyridin (công thức (IVa)) được sử dụng cho các phương án được lấy làm ví dụ của sáng chế này có sẵn trên thị trường từ các nguồn khác nhau, ví dụ có thể được mua bán từ Sigma-Aldrich. Generally, khối xây dựng công thức (III) và (IV) đã được biết và được bán trên thị trường.

Hợp chất có công thức (II) có thể thu được theo quy trình chung A.

Hợp chất có công thức (I) có thể thu được theo quy trình chung B.

Muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) được đề cập ở đây có thể thu được theo quy trình chung C.

Thiết bị đo:

HPLC:

Thiết bị:	Loạt Agilent 1100 với DAD		
Phần mềm:	CDS Chromeleon 6.8		
Cột:	Advanced Materials Technology Halo C18, 2,7 µm, 100 mm x 4,6 mm		
Cột nhiệt độ:	20°C		
Pha động A:	Nước		
Pha động B:	Axetonitril		
Độ chênh lệch:	Thời gian [phút]	%A	%B
	0	50	50
	5	0	100

	5	50	50	
	7,5	50	50	(Sự cân bằng)
Tốc độ dòng chảy:	1,2 ml/phút			
Dung tích thuốc tiêm:	2,0 μ L			
Dung môi mẫu:	Axetonitril đối với hợp chất có công thức (Ia) Axetonitril / nước 3:1 thể tích/thể tích cho muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (Ia)			
Nồng độ mẫu:	0,8 mg/mL			
Nhiệt độ bộ lấy mẫu tự động:	20°C			
Phát hiện:	UV tại 220 nm			

XRPD:

Các nghiên cứu về nhiễu xạ bột tia X được thực hiện sử dụng Bruker D8 Advance sử dụng anốt Cu tại 40kV, 40 mA. Phần mềm được sử dụng để thu thập dữ liệu là Diffrac. plus Part 11, Version 3. Không có hiệu chỉnh hoặc làm mịn nền nào được áp dụng cho các mẫu.

Quy trình thông thường A: Liên kết

Hợp chất có công thức (III) (1 mol tương đương) và hợp chất có công thức (IV) (1 mol tương đương) được hòa tan trong DMF hoặc trong DMSO (5 đơn vị thể tích) tại nhiệt độ phòng (rt), sau đó là thêm K_2CO_3 (khoảng 1,5 mol tương đương). Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng cho đến khi một hoặc tốt hơn là cả hai hợp chất có công thức (III) và (IV) được chuyển đổi hoàn toàn, sau đó ethyl axetat (8 đơn vị thể tích) và nước (10 đơn vị thể tích) được thêm vào. Các lớp được tách ra, lớp hữu cơ được rửa sạch với $NaHCO_3$ lỏng (4 đơn vị thể tích) và nước muối (4 đơn vị thể tích) và được sấy qua Na_2SO_4 khan (0,5 đến 1 % trọng lượng/trọng lượng). Chất huyền phù được lọc và bã lọc ép (Na_2SO_4) được rửa sạch với ethyl axetat (3 đơn vị thể tích).

Kết tinh tùy chọn:

Dịch lọc kết hợp được cô đặc đến khoảng nửa thể tích của chúng (tức là khoảng 6 đơn vị thể tích ethyl axetat được chưng cất). Sau đó, heptan (10 đơn vị thể tích) được thêm tại $T_{out} = 50\text{ }^{\circ}C$ và một phần dung môi (khoảng 10 đơn vị thể tích) được chưng cất. Dung dịch cô đặc thu được được làm mát đến $T_{out} = -20\text{ }^{\circ}C$ để tạo ra chất huyền phù. Chất huyền phù được lọc và bã lọc ép được rửa sạch với heptan lạnh (4 đơn vị thể tích) và được sấy trên thiết bị bay hơi quay để tạo ra hợp chất nitro-diaryl tương ứng có công thức (II).

Quy trình thông thường B: Hydro hóa

Trong nồi hấp, hợp chất có công thức (II) như có thể đạt được theo quy trình chung A được hòa tan trong ethyl axetat (5 đơn vị thể tích). Sau đó, chất huyền phù paladi trên than hoạt tính (tốt hơn là có hàm lượng Pd 5% trọng lượng/trọng lượng; tốt

hơn là khoảng 1,25 mol% Pd) trong etyl axetat (1 đơn vị thể tích) được thêm vào dung dịch tại nhiệt độ phòng thông quphễu và phễu được súc rửa với etyl axetat (3 đơn vị thể tích). Nồi hấp được thanh lọc với hydro, sau đó, chất huyền phù được khuấy trong áp suất hydro là 0,5 bar tại nhiệt độ phòng cho đến khi chuyển đổi hoàn toàn. Sau đó, chất huyền phù được lọc và bã lọc ép được súc rửa với etyl axetat (3 đơn vị thể tích).

Công việc tùy chọn bao gồm kết tinh:

Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm đến khoảng nửa thể tích của nó. Sau đó, than hoạt tính được thêm tại nhiệt độ phòng và chất huyền phù thu được được khuấy tại nhiệt độ phòng. Sau đó, chất huyền phù được lọc và bã lọc ép được rửa sạch với etyl axetat (2×2 đơn vị thể tích). Dịch lọc kết hợp được cô đặc trong áp suất giảm đến khoảng 1/3 thể tích ban đầu và heptan (7 đơn vị thể tích) được thêm tại $T_{out} = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$, trước khi chưng cất khoảng nửa dung môi. Dung dịch cô đặc được làm mát đến $T_{out} = -20\text{ }^{\circ}\text{C}$ để tạo ra chất huyền phù được làm mát thêm đến $T_{out} = -24\text{ }^{\circ}\text{C}$. Sau đó, chất huyền phù được lọc và bã lọc ép được rửa sạch với heptan lạnh (3 đơn vị thể tích) và được sấy trên bộ lọc qua đêm để tạo ra hợp chất amino-diaryl tương ứng có công thức (I).

Quy trình thông thường C: Công thức muối

Hợp chất có công thức (I) được hòa tan trong 2-propanol (4 đơn vị thể tích). Dung dịch được làm nóng đến $T_{out} = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ và 5-6 N HCl trong 2-propanol (khoảng 1,0 mol tương đương) được thêm nhỏ giọt tại $T_{out} = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($T_{i,max} = 44.9\text{ }^{\circ}\text{C}$). Tùy chọn, các hạt muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) (0,1% trọng lượng/trọng lượng) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp (dạng hạt) được khuấy trong khoảng 0,5 h tại $T_i = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ để thu được chất huyền phù. Heptan (4 đơn vị thể tích) được thêm tại $T_i = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ và chất huyền phù còn được làm ấm đến $T_i = 45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Phần thứ hai của heptan (8 đơn vị thể tích) được thêm. Sau đó, hỗn hợp được làm ấm đến $T_{out} = 55\text{ }^{\circ}\text{C}$ và được giữ khuấy tại nhiệt độ này trong khoảng 1 h.

Công việc:

Chất huyền phù được làm mát đến $T_i = 13\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong khoảng thời gian khoảng 16 h, sau đó là còn làm mát đến $T_i = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong khoảng thời gian khoảng 30 phút và khuấy tại $T_i = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 1 h. Sau đó, chất huyền phù được lọc và bã lọc ép được rửa sạch với hỗn hợp 10:1 heptan và 2-propanol (3 đơn vị thể tích). Bã lọc ép được sấy trên thiết bị bay hơi quay ($T_{out} = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $<10\text{ mbar}$) trong 3 d để tạo ra muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I), thường là chất rắn kết tinh, không màu.

Ví dụ 1A: 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin (Công thức (IIa))

Theo quy trình chung A: 4-(tert-butyl)-phenol (công thức (IIIa), 3,98 kg) và 2-cloro-5-nitro-pyridin (công thức (IVa), 4,13 kg) được hòa tan trong DMSO (21 L) tại

nhệt độ phòng (rt), sau đó là thêm K_2CO_3 (5,41 kg) trên 17 phút tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 17,25 h, sau đó etyl axetat (33 L) và nước (20 L) được thêm. Hỗn hợp hai pha tạo thành được khuấy trong 35 phút và cho phép đứng yên trong 35 phút nữa trước khi các lớp màng được chia tách. Lớp hữu cơ được rửa sạch với $NaHCO_3$ lỏng (8% trọng lượng/trọng lượng, 16,5 L) và nước muối (16,5 L) và được sấy qua Na_2SO_4 khan (2,5 kg). Chất huyền phù được lọc và bã lọc ép (Na_2SO_4) được rửa sạch với etyl axetat (13 L). Sau đó, dịch lọc kết hợp được cô đặc trong áp suất giảm (25 L etyl axetat đã được chưng cất). Sau đó, heptan (hỗn hợp đồng phân, 41 L) được thêm tại $T_{out} = 50\text{ }^{\circ}C$ trên 7 phút và 42 L dung môi đã được chưng cất trong áp suất giảm. Dung dịch vàng thu được được làm mát đến $T_{out} = -20\text{ }^{\circ}C$ trên 20 h và được khuấy tại nhiệt độ đó 65 phút để tạo ra chất huyền phù. Chất huyền phù được lọc và bã lọc ép được rửa sạch với heptan lạnh (hỗn hợp đồng phân, 16,5 L) và được sấy trên thiết bị bay hơi quay qua đêm để tạo ra 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin (Công thức (IIa), 6,2 kg, 87%) là chất rắn trắng.

Ví dụ 1B: 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin (Công thức (IIa))

Theo quy trình chung A: 4-(tert-butyl)-phenol (công thức (III a), 7,94 kg) và 2-cloro-5-nitro-pyridin (công thức (Va), 8,36 kg) được hòa tan trong DMSO (42 L) tại nhiệt độ phòng (rt), sau đó là thêm K_2CO_3 (10,96 kg) trên 12 phút tại nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy tại nhiệt độ phòng trong 21,5 h, sau đó etyl axetat (66 L) và nước (42 L) được thêm. Hỗn hợp hai pha tạo thành được khuấy trong 68 phút và cho phép đứng yên trong 2 h nữa trước khi các lớp màng được chia tách. Lớp hữu cơ được rửa sạch với $NaHCO_3$ lỏng (8% trọng lượng/trọng lượng, 33 L) và nước muối (33 L) và được sấy qua Na_2SO_4 khan (5 kg). Chất huyền phù được lọc và bã lọc ép (Na_2SO_4) được rửa sạch với etyl axetat (25 L). Sau đó, dịch lọc kết hợp được cô đặc trong áp suất giảm (48 L etyl axetat đã được chưng cất). Sau đó, heptan (hỗn hợp đồng phân, 84 L) được thêm tại $T_{out} = 50\text{ }^{\circ}C$ trên 67 phút và 79 L dung môi đã được chưng cất trong áp suất giảm. Dung dịch vàng thu được được làm mát đến $T_{out} = -20\text{ }^{\circ}C$ trên 20 h và được khuấy tại nhiệt độ đó 61 phút để tạo ra chất huyền phù. Chất huyền phù được lọc và bã lọc ép được rửa sạch với heptan lạnh (hỗn hợp đồng phân, 33 L) và được sấy trên thiết bị bay hơi quay qua đêm để tạo ra 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin (Công thức (IIa), trong hai phần 4,96 và 5,06 kg, 70%) là chất rắn trắng. Tuy nhiên, vật liệu trắng trong bình, được hòa tan với 20 L etyl axetat kết hợp với rượu cái được chuyển lại thành dung môi chuyển từ etyl axetat sang heptan theo quy trình chung dẫn đến phần thứ ba là 3,59 kg (23%) ở dạng chất rắn trắng. Tổng năng suất tổng thể tăng lên 93% trong giai đoạn 1.

Ví dụ 2 (ví dụ so sánh): 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (Công thức (Ia)) thu được bằng quy trình được mô tả trong Công bố sáng chế số WO2013/093885

2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin (Công thức (IIa), 8,6 g) và paladi trên than hoạt tính (2,35 g, 10% trọng lượng/trọng lượng paladi) trong MeOH (86 mL)

được khuấy trong áp suất H_2 (0,5 bar) tại nhiệt độ phòng trong 2 h để tạo ra 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (Công thức (Ia)). Tuy nhiên, sản phẩm phụ N-metyl hóa được quan sát bởi HPLC và hàm lượng Pd là 6,9 ppm đã được phát hiện bằng phân tích nguyên tố.

Ví dụ 3A: 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (Công thức (Ia))

Theo quy trình chung B: Trong nồi hấp, 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin (Công thức (IIa), 1,2 kg) được hòa tan trong ethyl axetat (6 L). Sau đó, chất huyền phù của paladi trên than hoạt tính (119 g, 5% trọng lượng/trọng lượng paladi) trong ethyl axetat (1,2 L) được thêm vào dung dịch tại nhiệt độ phòng thông qua phễu và phễu được súc rửa với ethyl axetat (3,6 L). Nồi hấp được thanh lọc với hydro (5 bar), sau đó chất huyền phù được khuấy (832 vòng/phút) dưới áp suất hydro là 0,5 bar tại nhiệt độ phòng cho đến khi chuyển đổi hoàn toàn (2 h 20 phút). Sau đó, chất huyền phù được lọc và bã lọc ép được súc rửa với ethyl axetat (3,6 L).

Công việc: Trong thử nghiệm này, năm lượt hydro hóa đã được chạy kết hợp và xử lý theo quy trình chung:

Dịch lọc (từ năm lượt chạy) được cô đặc kết hợp trong áp suất giảm (74 L ethyl axetat đã được chưng cất). Sau đó, than hoạt tính (605g) được thêm tại $T_{out} = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ và chất huyền phù thu được được khuấy tại $T_{out} = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 1 h 10 phút. Sau đó, chất huyền phù được lọc và bã lọc ép được rửa sạch với ethyl axetat (2x 12 L). Dịch lọc kết hợp được cô đặc trong áp suất giảm (42 L ethyl axetat đã được chưng cất) và heptan (hỗn hợp đồng phân, 42 L) được thêm tại $T_{out} = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 12 phút, trước khi chưng cất 36 L dung môi trong áp suất giảm. Dung dịch cô đặc được làm mát đến $T_{out} = -20\text{ }^{\circ}\text{C}$ trên 6 h để tạo ra chất huyền phù còn được khuấy thêm trong 1 h tại $T_{out} = -24\text{ }^{\circ}\text{C}$. Sau đó, chất huyền phù được lọc và bã lọc ép được rửa sạch với heptan lạnh (hỗn hợp đồng phân, 19 L) và được sấy trên bộ lọc qua đêm để tạo ra 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (Công thức (Ia), 4.95 kg, 91%) là chất rắn màu đỏ nhạt.

Ví dụ 3B: 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (Công thức (Ia))

Theo quy trình chung B: Trong nồi hấp, 2-(4-(tert-butyl)phenoxy)-5-nitropyridin (Công thức (IIa), 50 g) được hòa tan trong 2-propanol (0,4 L). Sau đó, chất huyền phù của paladi trên than hoạt tính (5 g, 5% trọng lượng/trọng lượng paladi) trong 2-propanol (25 mL) được thêm vào dung dịch tại nhiệt độ phòng thông qua phễu và phễu được súc rửa với 2-propanol (25 mL). Nồi hấp được thanh lọc với hydro (5 bar), sau đó chất huyền phù được khuấy (832 vòng/phút) dưới áp suất hydro là 0,1 bar tại nhiệt độ phòng cho đến khi chuyển đổi hoàn toàn (7 h 30 phút). Sau đó, chất huyền phù được lọc và bã lọc ép được súc rửa với 2-propanol (0.2 L).

Công việc: Dịch lọc được cô đặc trong áp suất giảm (0,65 L 2-propanol đã được chưng cất) và 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin được tách ra là chất rắn.

Ví dụ 4: 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua

Theo quy trình chung C: 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (Công thức (Ia), 4,95 kg), được hòa tan trong 2-propanol (20 L). Dung dịch được làm nóng đến $T_{out} = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ và 5-6 N HCl trong 2-propanol (3,7 L, 1,01 mol tương đương) được thêm nhỏ giọt trên 20 phút tại $T_{out} = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($T_{i_{max}} = 44,9\text{ }^{\circ}\text{C}$). Các hạt 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua (5 g) được thêm và hỗn hợp hạt được khuấy trong 0,5 h tại $T_i = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ để tạo ra chất huyền phù. Heptan (hỗn hợp đồng phân, 20 L) được thêm trong khoảng thời gian 33 phút tại $T_i = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ và chất huyền phù còn được làm ấm đến $T_i = 45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Phần thứ hai của heptan được thêm (hỗn hợp đồng phân, 40 L) được thêm nhỏ giọt trên 54 phút. Then hỗn hợp được làm ấm đến $T_{out} = 55\text{ }^{\circ}\text{C}$ và được giữ khuấy tại nhiệt độ này trong 1 h.

Công việc:

Chất huyền phù được làm mát đến $T_i = 13\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong khoảng thời gian 16 h, sau đó là còn làm mát đến $T_i = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong khoảng thời gian 30 phút và khuấy tại $T_i = 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ trong 1 h. Sau đó, chất huyền phù được lọc và bã lọc ép được rửa sạch với hỗn hợp 10:1 heptan (hỗn hợp đồng phân) và 2-propanol ($2 \times 16,5\text{ L}$). Bã lọc ép được sấy trên thiết bị bay hơi quay ($T_{out} = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$, $<10\text{ mbar}$) trong 3 d để tạo ra hợp chất trên tiêu đề là không màu, chất rắn kết tinh (5,02 kg, 88%).

Ví dụ 5: Công thức muối với 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin

Sự hình thành các muối khác nhau được thử nghiệm theo quy trình nêu trong Bảng 1 dưới đây:

Bảng 1: Công thức muối với 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin

Axit	Axit tương đương được sử dụng	Quy trình	Ghi chú
HCl là 5-6N HCl trong 2-PrOH	1 mol tương đương (sau khi sử dụng 1,01 mol tương đương)	Theo quy trình chung C	Quy trình đã thiết lập
HCl as 1,25M HCl trong 2-PrOH	2,5 mol tương đương	Theo 1 mol tương đương process, tuy nhiên, sản phẩm là HCl đã trộn	DSC bộc lộ hỗn hợp không xác định của muối mono và Di-HCl
axit maleic	1 mol tương đương	4,13 g được hòa tan trong 10 đơn vị thể tích EtOH, tại 50°C được thêm 1 mol	Phản ứng bị loại bỏ

		trương đương axit maleic để tạo ra dung dịch; làm mát xuống 0°C, tuy nhiên, vẫn thu được dung dịch	
axit fumaric	1 mol tương đương	4,13 g được hòa tan trong 10 đơn vị thể tích EtOH, tại 50°C được thêm 1 mol tương đương axit fumaric để tạo ra dung dịch; làm mát xuống 0°C, tuy nhiên, vẫn thu được dung dịch	Phản ứng bị loại bỏ
axit benzoic	1 mol tương đương	4,13 g được hòa tan trong 8 đơn vị thể tích EtOH lơ lửng, tại 50°C được thêm 1 mol tương đương axit benzoic để tạo ra dung dịch; làm mát xuống 0°C, tuy nhiên, vẫn thu được dung dịch	Phản ứng bị loại bỏ
axit tartaric	0,5 mol tương đương	4,13 g được hòa tan trong 8 đơn vị thể tích EtOH lơ lửng, tại 50°C được thêm 0,5 mol tương đương axit tartaric để thu được chất rắn trắng tinh mịn; mà không thu được chất huyền phù dày hơn, kể cả tại nhiệt độ phòng đến làm mát	Phản ứng bị loại bỏ
axit tartaric	1 mol tương đương	4,13 g được hòa tan	Phản ứng bị loại bỏ

		trong 8 đơn vị thể tích EtOH lơ lửng, tại 50°C được thêm 1 mol tương đương axit tartaric để tạo ra dung dịch, không thu được chất huyền phù kể cả tại nhiệt độ phòng đến làm mát	
--	--	--	--

Ví dụ 6: Phân huỷ cưỡng bức của 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua

Thiết bị đo:

Buồng ổn định ánh sáng:	Solarbox 1500e
Lò:	Lò sấy chân không Salvis VC-20
Bộ phận làm nóng:	Ikamag RET-GS với IKA ETS SD và khối gia nhiệt bằng thép không gỉ
Lọ:	Supelco V-Lals và nắp vận bằng PTFE septa
Lọ kín khí:	Lọ thủy tinh trong suốt Agilent 10 mL HS-GC và nắp gấp mép với vách ngăn PTFE Không áp dụng
Chậu thủy tinh thạch anh:	Chậu chính xác Hellma Suprasil, Kiểu 117.100-QS, chiều dài đường dẫn 10 mm, có nắp vận bằng vách ngăn silicon
HPLC:	Như được đề cập ở trên

Phương pháp phân tích:

Phương pháp thử nghiệm HPLC được mô tả ở trên được sử dụng để xác định khảo nghiệm và độ tinh khiết của 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua trước các thí nghiệm phân huỷ cưỡng bức và hàm lượng % diện tích của các tạp chất riêng lẻ và các sản phẩm phân huỷ trong mẫu 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua thu được từ các thí nghiệm phân huỷ.

Xác định 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua được xác định bằng cách so sánh thời gian lưu với tham chiếu.

Khảo nghiệm và độ tinh khiết của 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua được xác định bằng cách sử dụng HPLC với phát hiện UV tại 220 nm sử dụng phương pháp chuẩn hóa diện tích để xác định mức độ tinh khiết và hiệu chuẩn ngoại chuẩn để xác định khảo nghiệm. Trong tất cả các thí nghiệm, phổ UV từ

200 nm đến 950 nm đã được ghi lại và độ tinh khiết cao nhất của 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua cũng được đánh giá.

Chỉ các phép xác định đơn lẻ cho mỗi điều kiện thử nghiệm đã được thực hiện.

Đối với mỗi điều kiện thử nghiệm được mô tả dưới đây, một mẫu được điều chế và phân tích theo phương pháp HPLC.

1. Trạng thái rắn với ứng suất nhiệt

Khoảng 20,4 mg và 50,1 mg 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua được cân thành Supelco V-Vial. Lọ được đóng bằng nắp vặn và được cất giữ trong khối gia nhiệt của thiết bị làm nóng hoạt động tại $100^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ tương ứng trong 20 h (20 mg mẫu) và 68 h (50 mg mẫu).

Sau khi lưu giữ tại 100°C trong thời gian dự định, mỗi mẫu được làm mát xuống nhiệt độ phòng và hàm lượng của mỗi lọ được hòa tan trong khoảng 4 mL dung môi mẫu (axetonitril / nước 3:1 thể tích/thể tích). Dung dịch thu được đã được chuyển một cách định lượng tương ứng vào bình chia độ 25 mL (20 mg mẫu), hoặc vào bình chia độ 50 mL (50 mg mẫu). Sau đó lọ được súc rửa ba lần với khoảng 4 mL dung môi mẫu, trong đó mỗi lần hàm lượng của mỗi lọ được chuyển vào bình chia độ 25 mL. Sau khi bình được đổ đầy dung môi mẫu đến vạch mức và được lắc đều, một phần dung dịch này được chuyển vào lọ HPLC để phân tích.

Kết quả: 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua ổn định ở trạng thái rắn tại 100°C . Không có thay đổi đáng kể nào được quan sát trong độ tinh khiết và biên độ độ tinh khiết sau 68 h lưu giữ tại 100°C . Sự sụt giảm quan sát được trong thử nghiệm nằm trong sự thay đổi được chấp nhận của phương pháp ($\pm 2\%$).

2. Trạng thái rắn được ứng suất bởi bức xạ UV/VIS

Hai mẫu thử 20,23 mg và 20,17 mg 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua từng loại được cân và cho vào chậu thủy tinh thạch anh. Cả hai chậu đều được đóng bằng nắp vặn. Một trong những chậu được bảo vệ bằng cách bọc nó trong lá nhôm. Mẫu này đóng vai trò như đối chứng tối. Cả hai chậu được đặt cạnh nhau trong buồng ổn định ánh sáng và sau đó được chiếu theo hướng dẫn [4] với bức xạ UV/VIS có năng lượng 500 W/m^2 cho đến khi đạt được tổng độ chiếu sáng là $1200 \text{ kLux}\cdot\text{h}$.

Sau khi tiếp xúc với bức xạ UV/VIS với độ chiếu sáng $1200 \text{ kLux}\cdot\text{h}$, mẫu được đưa đến nhiệt độ phòng và hàm lượng trong chậu được hòa tan trong khoảng 2 mL dung môi mẫu (axetonitril / nước 3:1 thể tích/thể tích). Dung dịch thu được đã được chuyển một cách định lượng vào bình chia độ 25 mL. Sau đó, chậu được súc rửa năm lần với khoảng 2 mL dung môi mẫu, trong đó mỗi lần hàm lượng trong chậu được chuyển vào bình chia độ 25 mL. Sau khi bình được đổ đầy dung môi mẫu đến vạch mức và được lắc đều, một phần dung dịch này được chuyển vào lọ HPLC để phân tích.

Kết quả: Ở trạng thái rắn 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua ổn định chống lại bức xạ UV/VIS. Sau khi chiếu sáng 1200 kLux•h, áp dụng một năng lượng 500 W/m², độ tinh khiết giảm 0,6 % diện tích chủ yếu liên quan đến sự xuất hiện của hai tạp chất chưa biết. Sự sụt giảm quan sát được trong khảo nghiệm 2,1% trọng lượng/trọng lượng không liên quan đến bức xạ UV/VIS, vì khảo nghiệm đối chứng tối có giá trị tương tự (giảm 2,4% trọng lượng/trọng lượng).

3. Ứng suất nhiệt và kiểm trong dung dịch nước

Khoảng 20 mg (4×) 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua được đo đưa vào lọ 10 mL GC-HS và 2,0 mL 0,1 M NaOH lỏng được thêm. Bốn lọ được xếp và lắc. Hai trong số các lọ được hoạt động trong lò tại 60°C ± 5°C và hai trong lò hoạt động tại 90°C ± 5°C. Ngoài ra, mẫu trắng được chuẩn bị bằng cách chuyển thể tích 2,0 mL NaOH 0,1 M vào lọ 10 mL GC-HS. Sau khi gấp mép, lọ chứa mẫu trắng được hoạt động trong lò hoạt động tại 90°C ± 5°C. Các điều kiện thử nghiệm được tóm tắt trong Bảng 2:

Bảng 2: Các điều kiện thử nghiệm của kiểm và ứng suất nhiệt trong dung dịch nước

Trọng lượng mẫu	Nồng độ	Điều kiện thử	Thời gian lưu giữ
0	0 mg/mL	0,1 M NaOH / 90 °C	66 h
20,37 mg	10,2 mg/mL	0,1 M NaOH / 60 °C	18 h
20,63 mg	10,3 mg/mL	0,1 M NaOH / 60 °C	66 h
20,32 mg	10,2 mg/mL	0,1 M NaOH / 90 °C	18 h
20,78 mg	10,4 mg/mL	0,1 M NaOH / 90 °C	66 h

Sau khi lưu giữ tại điều kiện xác định trong thời gian dự định, mỗi mẫu được làm mát xuống nhiệt độ phòng. Sau đó, các mẫu đã được trung hòa bằng cách thêm 2,0 mL dung dịch 0,1 M HCl lỏng. Đối với mỗi mẫu, hàm lượng lọ đã được chuyển một cách định lượng vào bình chia độ 25 mL. Sau đó lọ được súc rửa ba lần với khoảng 5 mL dung môi mẫu (axetonitril / nước 3:1 thể tích/thể tích), trong đó mỗi lần hàm lượng của mỗi lọ được chuyển vào bình chia độ 25 mL. Sau khi bình được đổ đầy dung môi mẫu đến vạch mức và được lắc đều, một phần dung dịch này được chuyển vào lọ HPLC để phân tích.

Tất cả các sắc ký đồ ghi được đều được đánh giá để nhận dạng, khảo nghiệm và độ tinh khiết theo phương pháp phân tích [1]. Ngoài ra, độ tinh khiết lớn nhất được đánh giá trên sắc ký đồ của các mẫu ổn định. Đối với mỗi trình tự phân tích, SST được thực hiện cụ thể trong phương pháp phân tích [1]. Tất cả các tiêu chí SST đều được đáp ứng cho từng trình tự phân tích.

Ví dụ 7: Độ hòa tan của 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua với 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin

Độ tan trong nước của 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (công thức (Ia)) và muối monohydroclorua của chúng, tức là 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua, được đánh giá tại các giá trị độ pH khác nhau theo bảng 3 và bảng 4. Độ hòa tan trong nước của 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (công thức (Ia)) theo Bảng 3 đã được khảo nghiệm như sau: 500mg bazơ tự do đã được đưa vào 14 mL môi trường axit tại pH=2, 4, tại độ pH=7 trung hòa và độ pH=10 cơ bản để tạo ra các chất huyền phù trong nồng độ đã được tính khoảng 35mg/mL. Độ hòa tan trong nước của 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua theo Bảng 4 đã được khảo nghiệm như sau: muối HCl 100mg mỗi loại được đưa vào môi trường axit tại pH=2 và 4 và môi trường trung hòa pH=7 để cung cấp dung dịch. Quan sát quan trọng nhất là ở dung dịch trung tính ở pH=7 giảm xuống pH=1 bằng cách nạp muối HCl 100mg.

Kết quả cho thấy rằng 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin (công thức (Ia)) tan trong nước rất kém, không phân biệt độ pH. Độ hòa tan giới hạn của hợp chất có công thức (Ia) trong 0,01% HCl được xác định là 100 mg trong 190 mL (0,53 mg / mL). Ngược lại, muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (Ia) được thấy rằng tan trong nước rất tốt.

Bảng 3: Độ hòa tan của 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin tại các giá trị độ pH khác nhau

Dung môi	Độ pH dung môi	Khối lượng mg	Thể tích mL	Nồng độ mg/mL	Độ tan	Độ pH dung dịch
15% dung dịch axit axetic	2	500	14ml	33,33	không	2
Fluka 33643 (pH=4)	4	500	14ml	33,33	không	4
Fluka 33646 (pH=7)	7	500	14ml	33,33	không	7
Fluka 33649 (pH=10)	10	500	14ml	33,33	không	10

Bảng 4: Muối HCl của 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin có khả năng hòa tan ở các giá trị pH khác nhau

Dung môi	Độ pH dung môi	Khối lượng mg	Thể tích mL	Nồng độ mg/mL	Độ tan	Độ pH dung dịch
15% dung dịch axit axetic	2	100	0,6ml	166,66	có	0

Fluka 33643 (pH=4)	4	100	1,4ml	71,43	có	1
Fluka 33646 (pH=7)	7	100	1,0ml	100,00	có	1

Ví dụ 8: Nghiên cứu độ ổn định của 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua:

Đối với 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua hai loại nghiên cứu độ ổn định khác nhau đã được thực hiện bao gồm nghiên cứu độ ổn định ngắn hạn và dài hạn, tương ứng tại 25°C (RH, 60%), -5°C và -20°C trong 36 tháng và nghiên cứu tăng tốc tại 40°C (RH, 75%) trên 6 tháng. Kết quả của các nghiên cứu này được trình bày trong bảng 7 đến bảng 14 dưới đây. Về xác định phân tích, sáu phép thử được thực hiện bao gồm ngoại quan, khảo nghiệm giá trị bazơ tự do và độ tinh khiết, nước, IR và XRPD. Sự xuất hiện đã được xác định bằng cách kiểm tra trực quan. Sản phẩm phải là bột trắng hoặc trắng nhờ. Hàm lượng nước được xác định theo phương pháp coulometric USP <921>. Việc xác định 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua bằng quang phổ IR được thực hiện theo USP <197>, so sánh phổ thu được với phổ của chất chuẩn đối chiếu. Nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thực hiện theo USP <941> so với phổ XRPD tham chiếu. Độ tinh khiết và khảo nghiệm bazơ tự do được thực hiện bằng HPLC-UV. Hai phương pháp đã được sử dụng. Các pha động trong phương pháp thứ nhất là nước và axetonitril. Các pha trong phương pháp thứ hai là nước (0,5 mL axit trifloroaxetic được thêm vào 1000 mL nước) và axetonitril (0,4 mL axit trifloroaxetic được thêm vào 1000 mL axetonitril). Thiết bị và các điều kiện sắc ký để nhận biết và xác định độ tinh khiết và khảo nghiệm của 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua bằng HPLC-UV tương ứng theo phương pháp thứ nhất và phương pháp thứ hai trong Bảng 5 và Bảng 6.

Bảng 5: Thiết bị và các điều kiện sắc ký để nhận biết và xác định độ tinh khiết và khảo nghiệm của 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua bằng HPLC-UV theo phương pháp thứ nhất

Mẫu HPLC	Loạt Agilent 1100/1200
Máy phát hiện	Diode Array Detector (DAD)
Cột	Cột Halo C18, 2,7 µm, 100 mm x 4,6 mm
Độ chênh lệch	Thời gian : 0 phút. 5,0 phút. 10,0 phút. 10,0 phút. 12,5 phút.

	Pha động A: 0% 0% 0% 50% 50% Pha động B: 50% 100% 100% 50% 50%
Tốc độ dòng chảy	1,2 mL/phút
Nhiệt độ bộ lấy mẫu tự động	20°C
Cột nhiệt độ	20°C
Dung tích thuốc tiêm	2 µl
Phát hiện	220 nm / UV
Chiều rộng khe	4 nm
Băng thông	4 nm
Bước sóng tham chiếu	Tắt
Chiều rộng đỉnh	0,10 phút
Bước	0,01 giây
Thời gian thu	11 phút
Thời gian chạy	15 phút

Bảng 6: Thiết bị và điều kiện sắc ký để nhận biết và xác định độ tinh khiết và khảo nghiệm 6-(4-(tert-butyl)phenoxy)pyridin-3-amin monohydroclorua bằng HPLC-UV theo phương pháp thứ hai

Mẫu HPLC	Loại Agilent 1100/1200
Máy phát hiện	Diode Array Detector (DAD)
Cột	Cột Halo C18, 2,7 µm, 100 mm x 4,6 mm
Độ chênh lệch	Time : 0 phút. 1,0 phút. 5,0 phút. 8,0 phút. 11,0 phút. 11,1 phút.

	15,0 phút. Pha động A: 60% 60% 30% 10% 10% 60% 60% Pha động B: 40% 40% 70% 90% 90% 40% 40%
Tốc độ dòng chảy	0,8 mL/phút
Nhiệt độ bộ lấy mẫu tự động	20°C
Cột nhiệt độ	30°C
Dung tích thuốc tiêm	3 µl
Phát hiện	220 nm / UV
Chiều rộng khe	2 nm
Băng thông	4 nm
Bước sóng tham chiếu	Tắt
Chiều rộng đỉnh	0,05 phút
Bước	0,05 giây
Thời gian thu	11 phút
Thời gian chạy	15 phút

Bảng 7: Nghiên cứu độ ổn định trong 6 tháng với các điều kiện bảo quản: 25°C, 60% độ ẩm tương đối

		Dữ liệu phát ra	3 tháng	6 tháng
Tiêu chí chấp nhận	Kết quả	Kết quả	Kết quả	Kết quả
Bột trắng đến trắng nhạt	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng
80,9-92,9% m/m (khan, không có dung	87,0	88,8	87,2	

môi)				
>=	95% diện tích	99,2	99,5	98,8
Báo cáo kết quả [%m/m]		0,02	0,01	0,01
Phù hợp với tham chiếu		phù hợp	phù hợp	phù hợp
Phù hợp với tham chiếu		theo nhiều xạ đồ	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm

Bảng 8: Nghiên cứu độ ổn định trong 36 tháng với các điều kiện bảo quản: 25°C, 60% độ ẩm tương đối

	Dữ liệu phát ra	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng	18 tháng	24 tháng	36 tháng
Tiêu chí chấp nhận	Kết quả	Kết quả	Kết quả	Kết quả	Kết quả	Kết quả	Kết quả	Kết quả
Bột trắng đến trắng nhạt	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng	Đang chờ xử lý
80,9-92,9% m/m (khan, không có dung môi)	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	88,6	88,0	86,9	87,7	87,6	Đang chờ xử lý
>= 95% diện tích		không được thử nghiệm	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	Đang chờ xử lý
Báo cáo kết quả [%m/m]	0,02	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,02	Đang chờ xử lý
Phù hợp với tham	phù hợp	phù hợp	phù hợp	phù hợp	phù hợp	phù hợp	phù hợp	Đang chờ xử lý

chiều								
Phù hợp với tham chiếu	theo nhiều xạ đồ	không được thử nghiệm m	không được thử nghiệm m	không được thử nghiệm m	phù hợp	không được thử nghiệm m	theo nhiều xạ đồ	Đang chờ xử lý

Bảng 9: Nghiên cứu độ ổn định trong 6 tháng với các điều kiện bảo quản: 5°C

	Dữ liệu phát ra	3 tháng	6 tháng
Tiêu chí chấp nhận	Kết quả	Kết quả	Kết quả
Bột trắng đến trắng nhạt	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng
80,9-92,9% m/m (khan, không có dung môi)	89,4	87,2	87,6
>= 95% diện tích	100,0	99	99
Báo cáo kết quả [%m/m]	0,01	0,02	0,02
Phù hợp với tham chiếu	phù hợp	phù hợp	phù hợp
Phù hợp với tham chiếu	theo nhiều xạ đồ	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm

Bảng 10: Nghiên cứu độ ổn định trong 36 tháng với các điều kiện bảo quản: 5°C

	Dữ liệu phát ra	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng	18 tháng	24 tháng	36 tháng
Tiêu chí chấp nhận	Kết quả	Kết quả	Kết quả	Kết quả	Kết quả	Kết quả	Kết quả	Kết quả
Bột trắng đến trắng nhạt	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng	Đang chờ xử lý
80,9-92,9% m/m (khan, không có dung môi)	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	87,5	89,6	87,3	87,0	88,3	Đang chờ xử lý

>= 95% diện tích	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	Đang chờ xử lý
Báo cáo kết quả [%m/m]	0,01	0,02	0,02	0,03	0,02	0,01	0,02	Đang chờ xử lý
Phù hợp với tham chiếu	phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Đang chờ xử lý
Phù hợp với tham chiếu	theo nhiều xạ đồ	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	Xem nhiều xạ đồ	không được thử nghiệm	theo nhiều xạ đồ	Đang chờ xử lý

Bảng 11: Nghiên cứu độ ổn định trong 6 tháng với các điều kiện bảo quản: - 20°C

	Dữ liệu phát ra	3 tháng	6 tháng
Tiêu chí chấp nhận	Kết quả	Kết quả	Kết quả
Bột trắng đến trắng nhạt	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng
80,9-92,9% m/m (khan, không có dung môi)	89,4	86,1	87,3
>= 95% diện tích	100	99	99
Báo cáo kết quả [%m/m]	0,01	0,02	0,02
Phù hợp với tham chiếu	phù hợp	phù hợp	phù hợp
Phù hợp với tham chiếu	theo nhiều xạ đồ	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm

Bảng 12: Nghiên cứu độ ổn định trong 36 tháng với các điều kiện bảo quản: - 20°C

	Dữ liệu phát ra	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng	18 tháng	24 tháng	36 tháng
Tiêu chí chấp nhận	Kết quả	Kết quả	Kết quả	Kết quả	Kết quả	Kết quả	Kết quả	Kết quả

Bột trắng đến trắng nhạt	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng	pending	Đang chờ xử lý
80,9-92,9% m/m (khan, không có dung môi)	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	87,4	88,6	87,5	87,4	87,4	Đang chờ xử lý
>= 95% diện tích	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	Đang chờ xử lý
Báo cáo kết quả [%m/m]	0,01	0,02	0,02	0,03	0,02	0,01	0,02	Đang chờ xử lý
Phù hợp với tham chiếu	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Phù hợp	Đang chờ xử lý
Phù hợp với tham chiếu	theo nhiều xạ đồ	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	không được thử nghiệm	xem nhiều xạ đồ	không được thử nghiệm	theo nhiều xạ đồ	Đang chờ xử lý

Bảng 13: Nghiên cứu độ ổn định trong 6 tháng với các điều kiện bảo quản: 40°C, 75% độ ẩm tương đối

	Dữ liệu phát ra	3 tháng	6 tháng
Tiêu chí chấp nhận	Kết quả	Kết quả	Kết quả
Bột trắng đến trắng nhạt	Bột trắng	Bột trắng	Bột trắng
80,9-92,9% m/m (khan, không có dung môi)	87,0	89,2	87,4
>= 95% diện tích	99,2	99,6	98,9
Báo cáo kết quả [%m/m]	0,02	0,01	0,02
Phù hợp với tham chiếu	phù hợp	phù hợp	phù hợp
Phù hợp với tham chiếu	theo nhiều xạ đồ	không được thử nghiệm	phù hợp

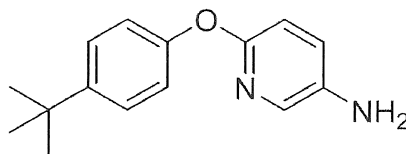
Bảng 14: Tóm tắt các nghiên cứu về độ ổn định đã thực hiện

Thử nghiệm	Bề ngoài	Khảo nghiệm bazơ tự do, giá trị trung bình	Độ tinh khiết, giá trị trung bình	Nước	IR	XRPD
Tiêu chí chấp nhận	Bột trắng đến trắng nhạt	80,9-92,9% m/m (khan, không có dung môi)	$\geq 95\%$ diện tích	Báo cáo kết quả [%m/m]	Phù hợp với tham chiếu	Phù hợp với tham chiếu
Dữ liệu phát ra	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C +40°C, 75% độ ẩm tương đối	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C +40°C, 75% độ ẩm tương đối	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C +40°C, 75% độ ẩm tương đối	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C +40°C, 75% độ ẩm tương đối	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C +40°C, 75% độ ẩm tương đối	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C +40°C, 75% độ ẩm tương đối
3 tháng	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C +40°C, 75% độ ẩm tương đối	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C +40°C, 75% độ ẩm tương đối	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C +40°C, 75% độ ẩm tương đối	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C +40°C, 75% độ ẩm tương đối	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C +40°C, 75% độ ẩm tương đối	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C +40°C, 75% độ ẩm tương đối
6 tháng	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C +40°C, 75% độ ẩm tương đối	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C +40°C, 75% độ ẩm tương đối	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C +40°C, 75% độ ẩm tương đối	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C +40°C, 75% độ ẩm tương đối	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C +40°C, 75% độ ẩm tương đối	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C +40°C, 75% độ ẩm tương đối

9 tháng	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C
12 tháng	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C
18 tháng	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C
24 tháng	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C
36 tháng (dữ liệu đang chờ xử lý)	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C	25°C, 60% độ ẩm tương đối +5°C -20°C

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dạng tinh thể của muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (Ia)



Công thức (Ia)

trong đó, dạng tinh thể được đặc trưng ở chỗ có nhiều xạ đồ bột tia X có một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ các đỉnh ($^{\circ}$ 2 θ) tại $7,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $11,1^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $14,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $18,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $21,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $23,3^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $23,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $25,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $27,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, và $30,7^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

2. Dạng tinh thể của muối monohydroclorua theo điểm 1, trong đó muối là muối khan.

3. Dạng tinh thể của muối monohydroclorua theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ có điểm nóng chảy với điểm bắt đầu $170,9^{\circ}\text{C}$ và điểm cao nhất $173,4^{\circ}\text{C}$.

4. Dạng tinh thể của muối monohydroclorua theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ có điểm nóng chảy 173°C .

5. Dạng tinh thể của muối monohydroclorua theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ mẫu nhiệt lượng quét vi sai (DSC) về cơ bản như được thể hiện trong Hình 1.

6. Dạng tinh thể của muối monohydroclorua theo điểm 1, có độ tinh khiết 99,9% tinh khiết được xác định bằng HPLC.

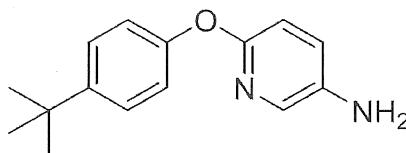
7. Dạng tinh thể của muối monohydroclorua theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản như được thể hiện trong Hình 3.

8. Dạng tinh thể của muối monohydroclorua theo điểm 7, đặc trưng ở chỗ có đồ thị bột tia X có một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ các đỉnh ($^{\circ}$ 2 θ) như được thể hiện trong Hình 3, trong đó một hoặc nhiều đỉnh có cường độ Cps lớn hơn 100.

9. Dạng tinh thể của muối monohydroclorua theo điểm 7, trong đó một hoặc nhiều đỉnh ($^{\circ}$ 2 θ) có cường độ Cps lớn hơn 100 được chọn từ khoảng $7,3^{\circ}$, khoảng $14,6^{\circ}$, khoảng $21,4^{\circ}$, khoảng $27,4^{\circ}$, khoảng $25,9^{\circ}$, khoảng $30,7^{\circ}$, khoảng $22,0^{\circ}$, khoảng $33,8^{\circ}$, khoảng $23,3^{\circ}$, khoảng $23,8^{\circ}$ và khoảng $28,7^{\circ}$.

10. Dược phẩm bao gồm dạng tinh thể của muối monohydroclorua theo điểm 1 và tá dược.

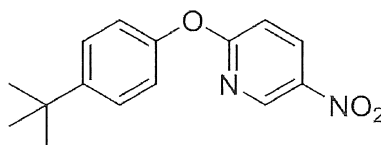
11. Quy trình tạo dạng tinh thể của muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (Ia) theo điểm 1



Công thức (Ia)

quy trình bao gồm:

khử hợp chất có công thức (IIa) với hydro có trong chất xúc tác paladi và dung môi trong đó dung môi là dung môi aprotic phân cực hoặc rượu C3-C10



Công thức (IIa)

để tạo ra hợp chất có công thức (Ia) đã đề cập, còn bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (Ia) nhỏ hơn 1,5 mol đương lượng của axit hydrocloric, để tạo ra muối monohydroclorua của hợp chất có công thức (I) đã đề cập.

12. Quy trình theo điểm 11, trong đó chất xúc tác paladi đã đề cập là paladi trên than hoạt tính.

13. Quy trình theo điểm 11, trong đó chất xúc tác paladi đã đề cập có với lượng nhỏ hơn 7 mol %.

14. Quy trình theo điểm 11, trong đó dung môi được lựa chọn từ 2-propanol, axeton, 2-butanon, 3-metyl-2-butanon, xyclohexanon, axetonitril, clorobenzen, metylen clorua, cloroform, trichloroetan, etylen clorua, benzaldehyt, sulfolan, etyl axetat, propyl axetat, amyl axetat, dimetylsulfoxit (DMSO), dimetylformamit (DMF), dimetylxetamit, dietylcacbonat, propylen cacbonat, etylen cacbonat, metyl etyl keton, metyl isopropyl keton, metyl isobutyl keton và hỗn hợp của chúng.

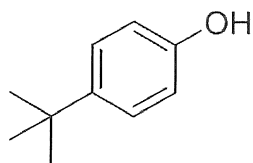
15. Quy trình theo điểm 11, trong đó dung môi đã đề cập là etyl axetat.

16. Quy trình theo điểm 11, còn bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (Ia) với than hoạt tính.

17. Quy trình theo điểm 11, còn bao gồm kết tinh hợp chất có công thức (Ia) đã đề cập.

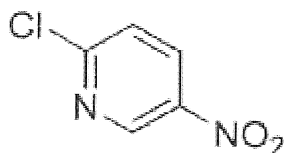
18. Quy trình theo điểm 11, còn bao gồm kết tinh muối monohydroclorua đã đề cập.

19. Quy trình theo điểm 11, trong đó hợp chất có công thức (IIa) đã đề cập được thu được bởi quy trình bao gồm phản ứng của hợp chất có công thức (IIIa)



Công thức (IIIa)

với hợp chất có công thức (IVa)

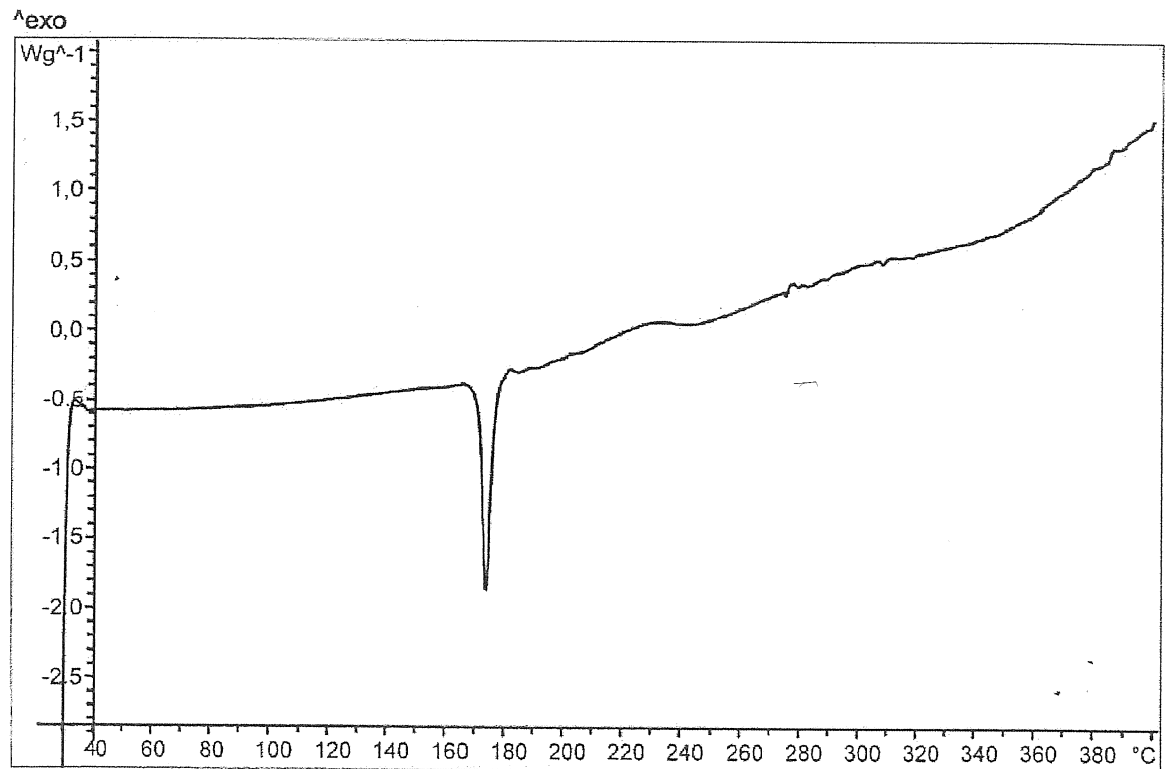


Công thức (IVa)

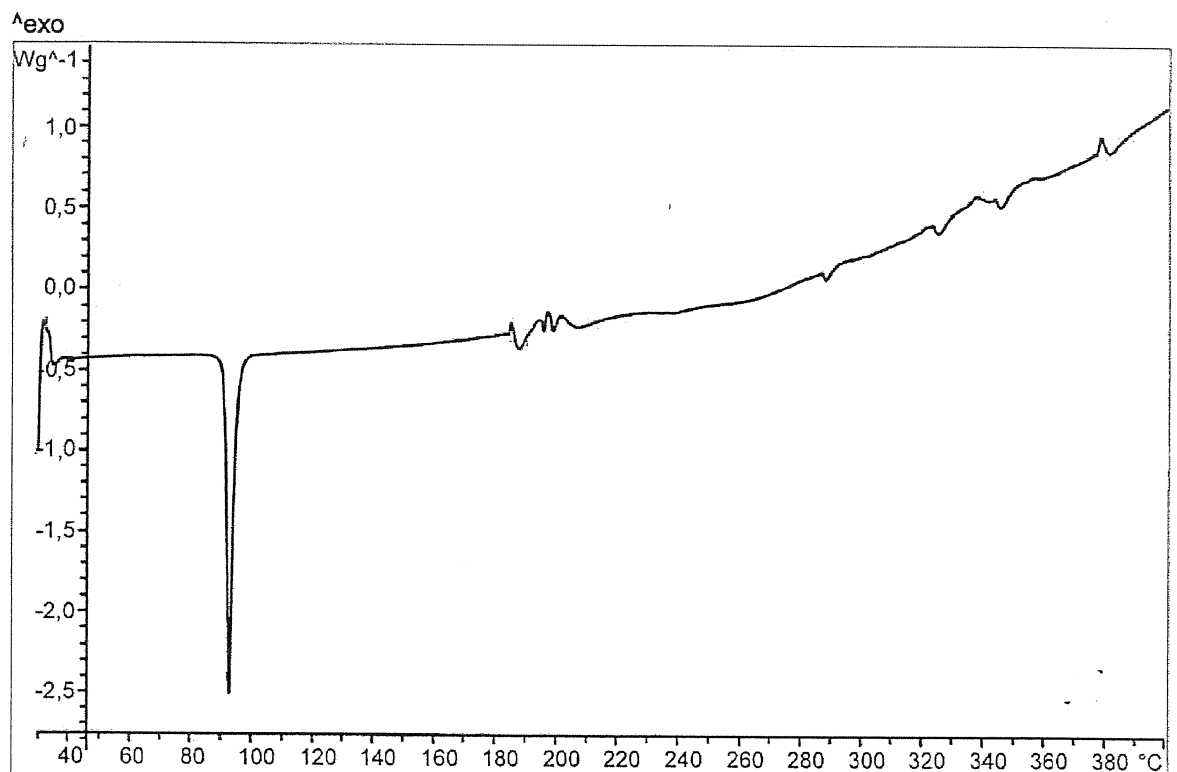
trong đó CL là nhóm tách; và

tùy chọn

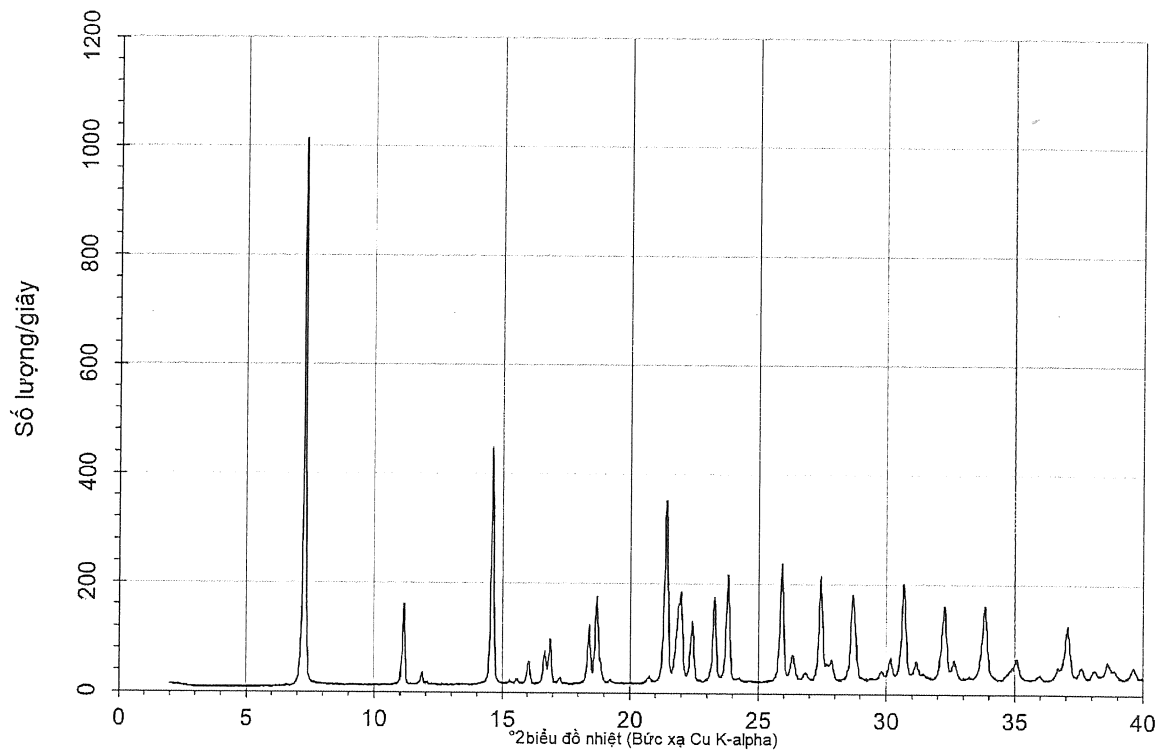
còn bao gồm bước kết tinh nguyên liệu ban đầu đã đề cập của công thức (IIa).



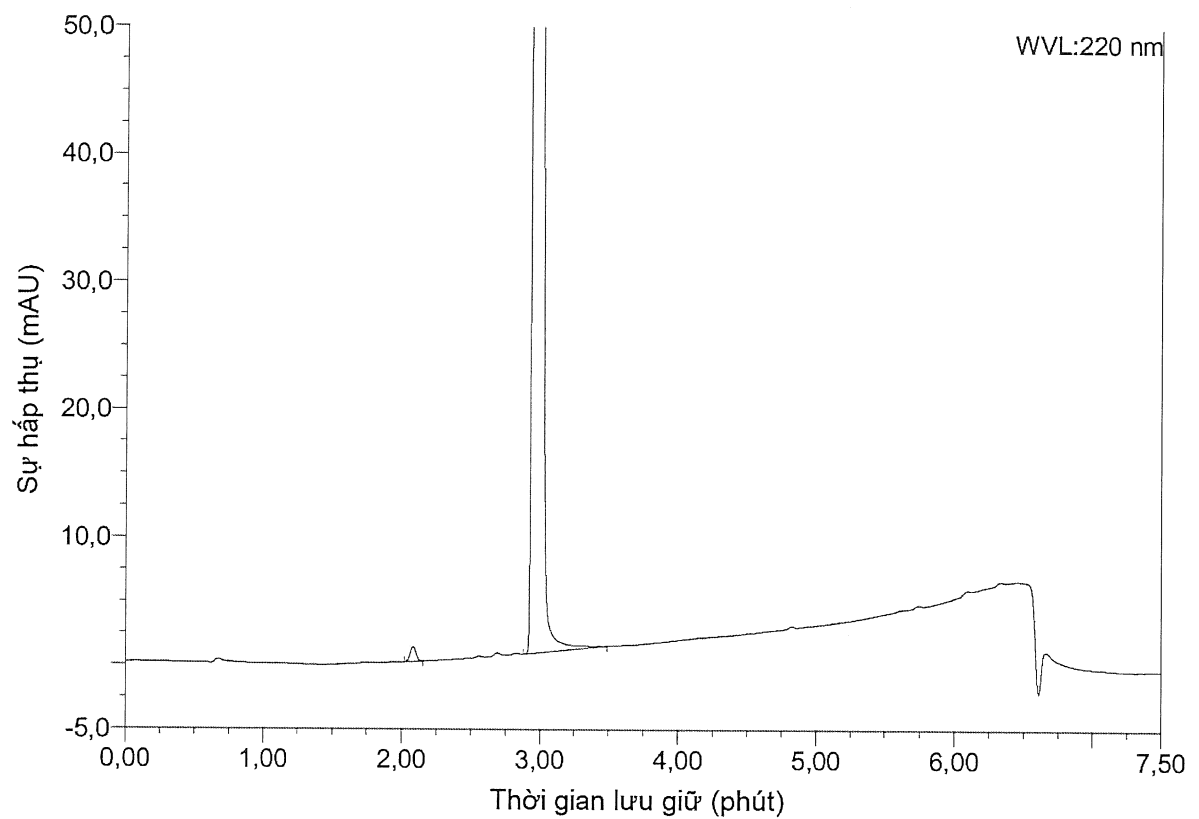
HÌNH 1



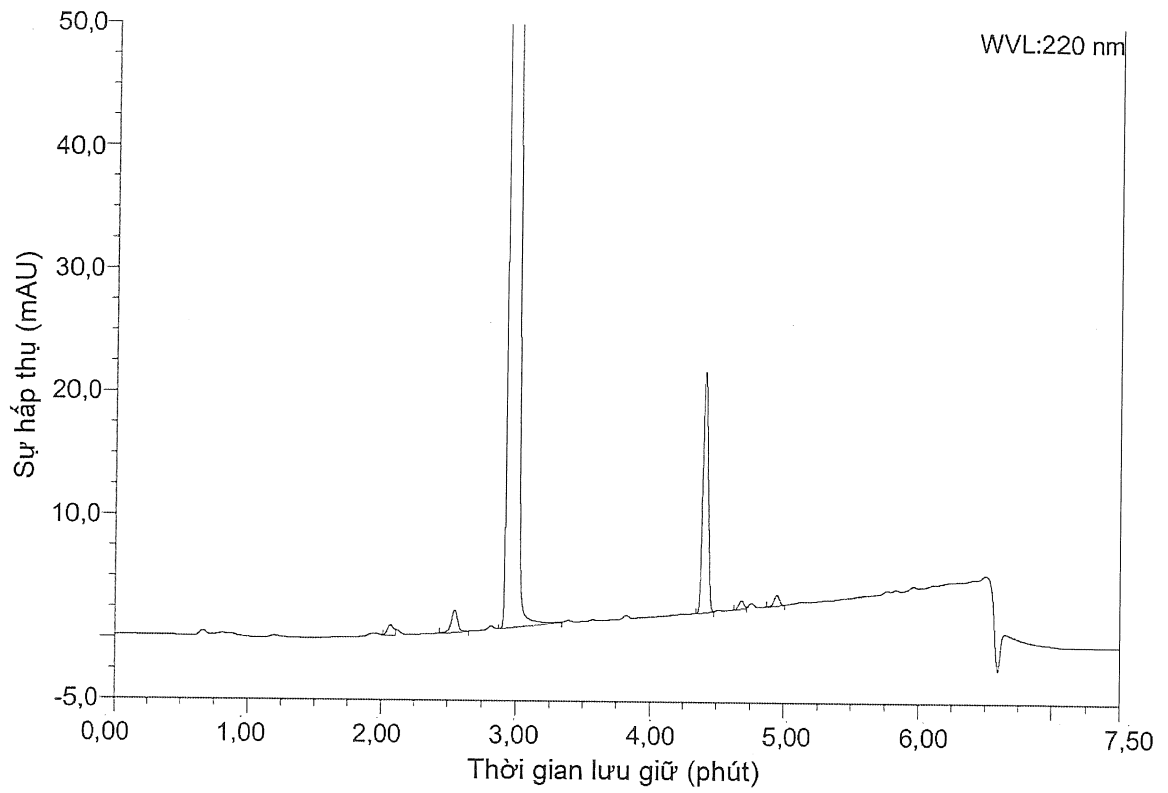
HÌNH 2



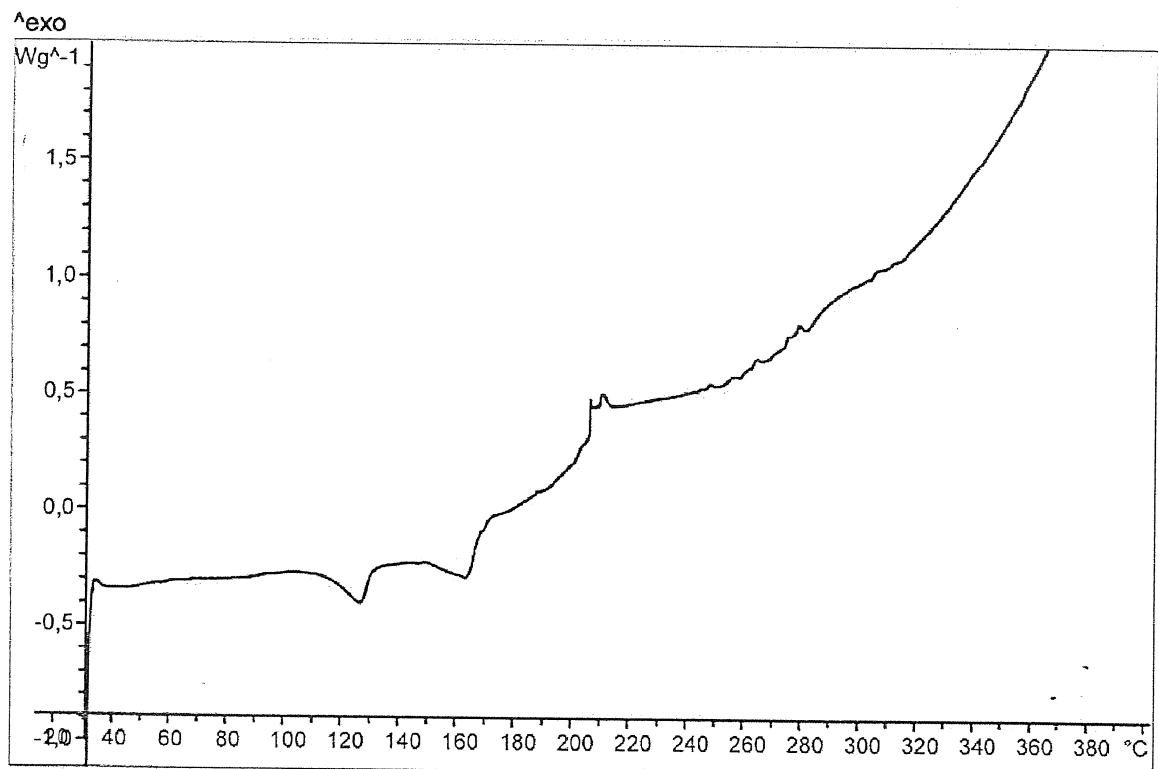
HÌNH 3



HÌNH 4



HÌNH 5



HÌNH 6