



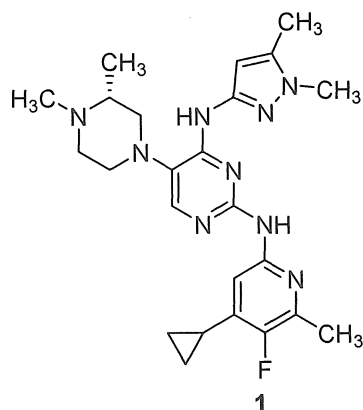
- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0050939
(51)^{2020.01} C07D 401/14; C07D 213/73; A61K (13) B
31/506; A61P 33/06
-

- (21) 1-2020-01289 (22) 04/09/2018
(86) PCT/IB2018/056732 04/09/2018 (87) WO2019/049021 A1 14/03/2019
(30) 201721031453 05/09/2017 IN; 201721034342 27/09/2017 IN
(45) 25/08/2025 449 (43) 25/06/2020 387A
(73) ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED (IN)
Zydus Corporate Park, Scheme No. 63, Survey No. 536, Khoraj (Gandhinagar), Nr.
Vaishnodevi Circle, Ahmedabad, Gandhinagar, Gujarat, India, 382481
(72) SINGH Kumar Kamlesh (IN); SINGH Nikhil Amar (IN); CHARAN Ganapatdan
Shimbhu (IN); SHAH Nimeshkumar Mukeshkumar (IN); NARODE Sunil
Dnyaneshwar (IN); VACHHANI Dipakkumar Dhanjibhai (IN); PATIL Amol
Kashinath (IN); KHAIRNAR Sandip Pundlik (IN).
(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)
-

- (54) DẠNG TINH THỂ CỦA HỢP CHẤT TRIAMINOPYRIMIDINE, QUY TRÌNH
ĐIỀU CHẾ VÀ CHẾ PHẨM DƯỢC CHỨA DẠNG TINH THỂ NÀY

(21) 1-2020-01289

(57) Sáng chế này liên quan đến hợp chất triaminopyrimidine 1, hoặc các muối được dụng của chúng, hoặc hydrat, hoặc solvat, hoặc chất đa hình, hoặc các dạng hoạt tính quang học của chúng ở dạng trạng thái rắn. Sáng chế cũng liên quan đến quy trình điều chế hợp chất triaminopyrimidine và các chất trung gian của chúng. Sáng chế này cũng liên quan đến chế phẩm dược phẩm bao gồm hợp chất triaminopyrimidine tinh khiết, hữu ích cho việc ngăn ngừa và điều trị bệnh sốt rét.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

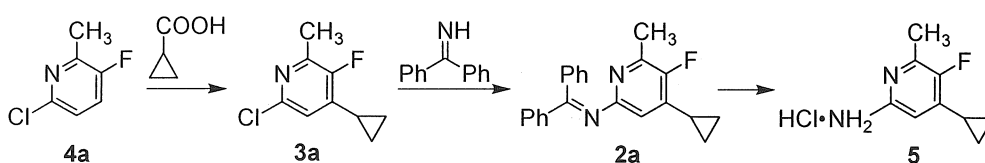
Sáng chế này liên quan đến quy trình điều chế hợp chất triaminopyrimidine và chất trung gian của nó. Đặc biệt, sáng chế này liên quan đến một quy trình điều chế hợp chất triaminopyrimidine tinh khiết. Sáng chế này cũng liên quan đến chế phẩm dược phẩm bao gồm hợp chất triaminopyrimidine tinh khiết, hữu ích cho việc ngăn ngừa và điều trị bệnh sốt rét.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các cuộc thảo luận sau về tình trạng kỹ thuật nhằm mục đích trình bày sáng chế trong bối cảnh kỹ thuật phù hợp và cho phép ý nghĩa của nó được đánh giá đúng mức. Tuy nhiên, trừ khi được chỉ định ngược lại một cách rõ ràng, tham chiếu đến bất kỳ tình trạng kỹ thuật nào trước đây trong bản mô tả này nên được hiểu là sự thừa nhận rằng kỹ thuật đó được biết đến rộng rãi hoặc là một phần của kiến thức chung trong lĩnh vực này.

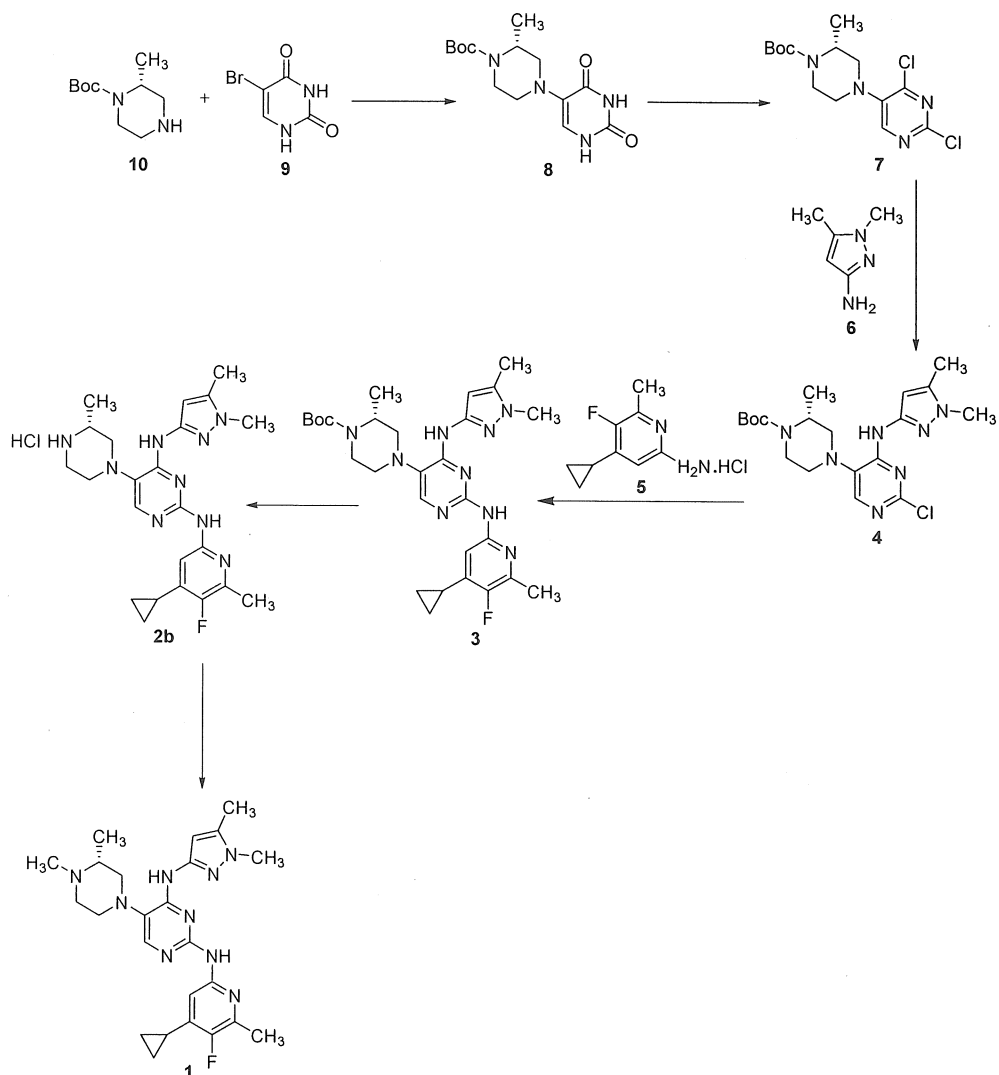
Bệnh sốt rét là do ký sinh trùng đơn bào thuộc chủng Plasmodium gây nhiễm trùng và phá hủy các tế bào hồng cầu, dẫn đến sốt, thiếu máu nặng, sốt rét thể não và nếu không được điều trị, sẽ tử vong.

Công bố Quốc tế (PCT) số WO 2015/165660 (WO '660) bộc lộ hợp chất triaminopyrimidine, các chất trung gian, chế phẩm dược phẩm và phương pháp sử dụng để ngăn chặn hoặc điều trị bệnh sốt rét. WO '660 bộc lộ quy trình điều chế 4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-amin (hợp chất 5) như được mô tả trong sơ đồ 1.



Sơ đồ 1

WO '660 bộc lộ quy trình điều chế hợp chất triaminopyrimidine như được mô tả trong sơ đồ 2.



Sơ đồ 2

WO '660 bộc lộ việc điều chế hợp chất 8 và 4 bằng cách sử dụng kỹ thuật vi sóng bằng lò vi sóng Biotage. WO '660 trong ví dụ 13, bộc lộ sự phân lập của hợp chất 1 bằng nồng độ hỗn hợp phản ứng để thu được sản phẩm thô, được tinh chế thông qua dụng cụ HPLC GILSON pha đảo để thu được hợp chất rắn tinh khiết 1 với hiệu suất 40,8%, mà không cung cấp độ tinh khiết của hợp chất rắn 1. Quy trình được bộc lộ trong WO '660 không thuận lợi về mặt công nghiệp vì nó đòi hỏi các điều kiện vi sóng cũng như tinh chế sắc ký và cung cấp hợp chất 1 với

hiệu suất thấp hơn. Hợp chất 1 được điều chế có thể không phù hợp với các chế phẩm dược phẩm dựa trên các yêu cầu quy định khác nhau

Hiện tượng đa hình, sự xuất hiện của các dạng tinh thể khác nhau, là một đặc tính của một số phân tử. Một phân tử đơn có thể tồn tại ở các dạng tinh thể khác nhau có các đặc tính vật lý riêng biệt như điểm nóng chảy, cách ứng phó nhiệt độ (ví dụ: được đo bằng phân tích nhiệt trọng - TGA, hoặc phân tích nhiệt quét vi sai - DSC, mẫu nhiễu xạ bột - PXRD, hấp thụ hồng ngoại - IR). Một hoặc nhiều kỹ thuật này có thể được sử dụng để phân biệt các dạng đa hình khác nhau của hợp chất.

Các muối và trạng thái rắn khác nhau (ví dụ: solvat, hydrat) của một thành phần dược phẩm hoạt tính có thể có các đặc tính hóa lý khác nhau. Sự khác biệt về tính chất của các dạng muối và chất ở trạng thái rắn khác nhau có thể cung cấp cơ sở để cải thiện công thức, ví dụ, bằng cách tạo điều kiện cho các đặc tính của quy trình hoặc xử lý tốt hơn, thay đổi cấu hình hòa tan theo hướng thuận lợi hoặc cải thiện tính ổn định (cả hóa học và chất đa hình) và thời hạn bảo quản lâu nhất. Những sự thay đổi về đặc tính của các dạng muối và các trạng thái rắn khác nhau này có thể cung cấp các cải tiến cho dạng liều lượng cuối cùng, ví dụ, để cải thiện sinh khả dụng. Các loại muối và chất ở trạng thái rắn khác nhau của một thành phần dược phẩm hoạt tính cũng có thể tạo ra nhiều chất đa hình hoặc dạng tinh thể hoặc dạng vô định hình, từ đó có thể cung cấp thêm cơ hội để đánh giá các biến đổi về tính chất và đặc tính của thành phần dược phẩm hoạt tính.

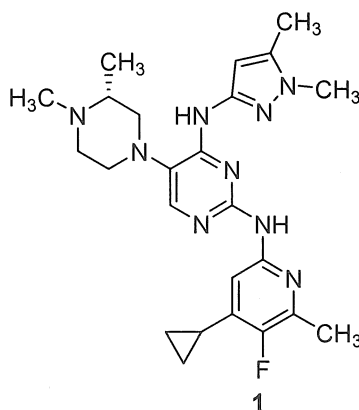
Theo quan điểm trên, sáng chế này cung cấp một quy trình điều chế hợp chất triaminopyrimidine 1 hoặc các muối dược dụng của chúng hoặc hydrat hoặc solvat hoặc các chất đa hình hoặc các dạng hoạt tính quang học của chúng, có khả năng mở rộng công nghiệp, thân thiện với môi trường và hiệu quả để thu được các hợp chất của sáng chế với năng suất và độ tinh khiết cao hơn.

Quy trình điều chế hợp chất triaminopyrimidine 1 hoặc các chất trung gian của chúng của sáng chế này, tận dụng lợi thế bằng cách sử dụng các hệ thống dung môi và kỹ thuật phân lập thích hợp cũng như các kỹ thuật tinh chế, từ đó khắc

phục các vấn đề về năng suất thấp hơn, tính chế sắc ký và phản ứng vi sóng của tình trạng kỹ thuật.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế này là cung cấp các dạng chất rắn của hợp chất triaminopyrimidine 1,



hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc hydrat, hoặc solvat, hoặc chất đa hình, hoặc các dạng hoạt tính quang học của chúng, trong trạng thái rắn.

Mục đích của sáng chế là cung cấp các dạng chất rắn của hợp chất triaminopyrimidine 1 hoặc muối dược dụng của chúng và sử dụng trong việc điều chế các chế phẩm dược phẩm và/hoặc các chế phẩm sử dụng trong y học, tốt hơn là điều trị bệnh sốt rét.

Theo một khía cạnh chung, mục đích của sáng chế này là cung cấp các chế phẩm dược phẩm và/hoặc các công thức dược phẩm bao gồm bất kỳ một hoặc một sự kết hợp của các dạng chất rắn của hợp chất triaminopyrimidine 1 hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo một khía cạnh chung khác, mục đích của sáng chế này là cung cấp các dạng tinh thể khác nhau của hợp chất triaminopyrimidine 1 và các chất trung gian của chúng.

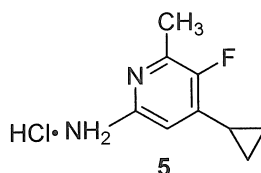
Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là hợp chất triaminopyrimidine 1 về cơ bản là tinh khiết có độ tinh khiết là khoảng 98% hoặc cao hơn tính theo trọng lượng, khoảng 99% hoặc cao hơn tính theo trọng lượng, khoảng 99,5% hoặc cao hơn tính theo trọng lượng, khoảng 99,8% hoặc cao hơn

tính theo trọng lượng, khoảng 99,9% hoặc cao hơn tính theo trọng lượng, tính theo tỷ lệ phần trăm diện tích của HPLC.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là hợp chất 5 về cơ bản là tinh khiết hoặc hydrat của chúng có độ tinh khiết khoảng 99% hoặc cao hơn tính theo trọng lượng, khoảng 99,5% hoặc cao hơn tính theo trọng lượng, khoảng 99,8% hoặc cao hơn tính theo trọng lượng, được đo bằng tỷ lệ phần trăm diện tích của HPLC.

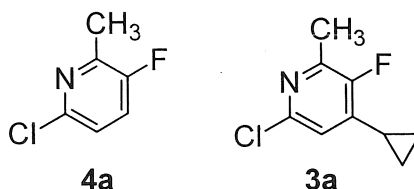
Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là hợp chất 5 dạng tinh thể. Nói chung, hợp chất 5 dạng tinh thể là một hydrat. Trong đó, hợp chất 5 dạng tinh thể là một monohydrat.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là quy trình điều chế hợp chất 5 hoặc hydrat của chúng,

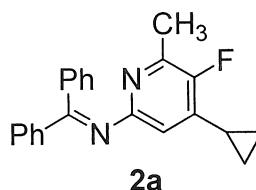


Quy trình bao gồm:

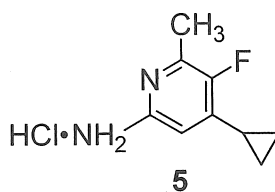
(a) cho hợp chất 4a phản ứng với axit cacboxylic cyclopropane trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 3a;



(b) cho hợp chất 3a phản ứng với diphenylmethanimine trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 2a;

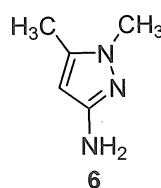


(c) cho hợp chất 2a phản ứng với axit clohydric trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 5; và



(d) việc thu được hợp chất 5 hoặc hydrat của chúng bằng cách kết tinh trong một hoặc nhiều dung môi.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là một quy trình điều chế hợp chất 6,



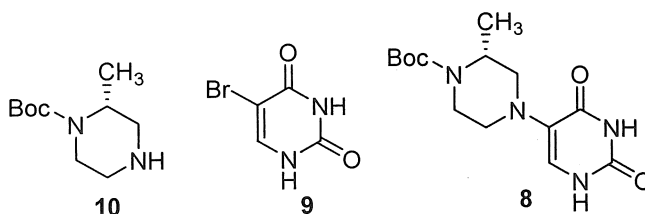
Quy trình bao gồm:

(a) halogen hóa 2-butenenitril để thu được hợp chất 2,3-dihalobutanenitrile; và

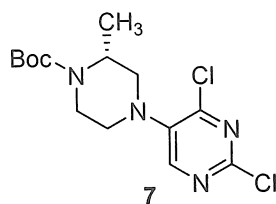
(b) cho hợp chất 2,3-dihalobutanenitrile phản ứng với metyl hydrazin hoặc muối của chúng với sự có mặt của một bazơ để thu được hợp chất 6.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là một quy trình điều chế hợp chất triaminopyrimidine 1, quy trình bao gồm:

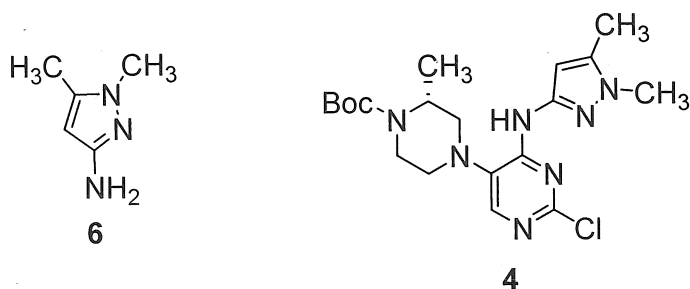
(a) cho hợp chất 10 phản ứng với hợp chất 9 trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 8;



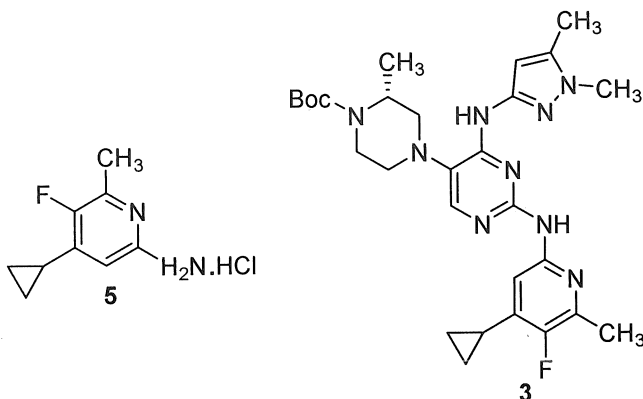
(b) cho hợp chất 8 phản ứng với chất khử trùng bằng clo trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 7;



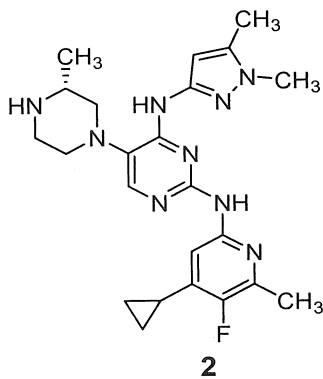
(c) cho hợp chất 7 phản ứng với hợp chất 6 trong một hoặc nhiều dung môi với sự có mặt của bazơ để thu được hợp chất 4;



(d) cho hợp chất 4 phản ứng với hợp chất 5 hoặc hydrat của chúng trong một hoặc nhiều dung môi với sự có mặt của bazơ để thu được hợp chất 3;



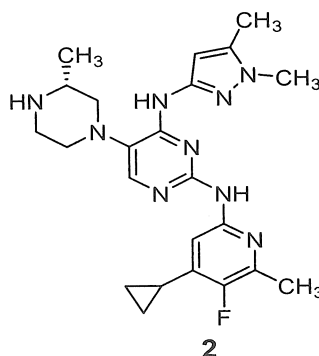
(e) cho hợp chất 3 hoặc dung dịch của chúng phản ứng với một axit trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 2 không có bazơ;



(f) cho hợp chất 2 không có bazơ phản ứng với chất methyl hóa trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 1; và

(g) theo tùy chọn, sự kết tinh hợp chất 1 trong một hoặc nhiều dung môi.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là một hợp chất 2 không có bazơ, là chất trung gian để điều chế hợp chất triaminopyrimidine 1,



Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là chế phẩm dược phẩm bao gồm hợp chất triaminopyrimidine 1 dạng tinh thể, và chất mang, chất pha loãng và tá dược được chấp nhận về mặt dược phẩm.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là một chế phẩm dược phẩm bao gồm hợp chất triaminopyrimidine 1 về cơ bản là tinh khiết, và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng và tá dược được chấp nhận về mặt dược phẩm.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1: Mẫu nhiễu xạ bột của hợp chất 1 dạng tinh thể (Ví dụ 16)

Hình 2: Phân tích nhiệt quét vi sai của hợp chất 1 dạng tinh thể (Ví dụ 16)

Hình 3: Mẫu nhiễu xạ bột của hợp chất 1 dạng tinh thể (Ví dụ 17)

Hình 4: Phân tích nhiệt quét vi sai của hợp chất 1 dạng tinh thể (Ví dụ 17)

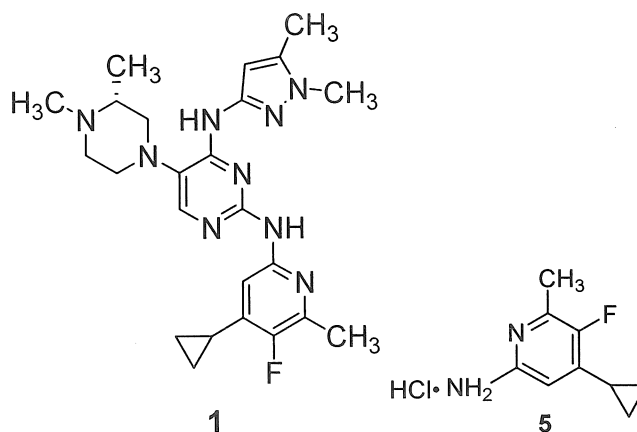
Hình 5: Mẫu nhiễu xạ bột của hợp chất 5 (Ví dụ 6)

Hình 6: Phân tích nhiệt quét vi sai của hợp chất 5 (Ví dụ 6)

Hình 7: Phân tích nhiệt trọng của hợp chất 5 (Ví dụ 6)

Mô tả chi tiết sáng chế

Các đối tượng trên và các đối tượng khác của sáng chế này đạt được bằng quy trình của sáng chế này, dẫn đến một quy trình điều chế hợp chất triaminopyrimidine 1 tinh khiết ở dạng tinh thể và dạng hydrat của hợp chất 5 trong một hoặc nhiều dung môi.



Theo cách tùy chọn, dung dịch, trước khi hình thành chất rắn bất kỳ, có thể được lọc để loại bỏ bất kỳ chất rắn không hòa tan hoặc tạp chất rắn trước khi loại bỏ dung môi. Bất kỳ hệ thống lọc và kỹ thuật lọc được biết đến trong kỹ thuật đều có thể được sử dụng.

Tất cả các phạm vi được trích dẫn trong tài liệu này bao gồm các điểm cuối, gồm cả các phạm vi trích dẫn “giữa” hai giá trị. Thuật ngữ “về cơ bản là” được hiểu là sửa đổi một thuật ngữ hoặc giá trị mà nó không phải là tuyệt đối. Điều này bao gồm, ít nhất, mức độ lỗi thử nghiệm dự kiến, lỗi kỹ thuật và lỗi dụng cụ đối với một kỹ thuật nhất định được sử dụng để đo lường một giá trị.

Thuật ngữ “về cơ bản là tinh khiết” có nghĩa là một hợp chất có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 98% hoặc cao hơn, tính theo tỷ lệ phần trăm diện tích của HPLC. Đặc biệt, hợp chất này có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 99% hoặc cao hơn, đặc biệt hơn nữa, độ tinh khiết ít nhất là khoảng 99,5% hoặc cao hơn, đặc biệt hơn nữa, độ tinh khiết ít nhất là khoảng 99,8% hoặc cao hơn, đặc biệt nhất là độ tinh khiết là ít nhất khoảng 99,9% hoặc cao hơn tính theo tỷ lệ phần trăm diện tích của HPLC.

Thuật ngữ "về cơ bản là không có" có nghĩa là hợp chất triaminopyrimidine 1 có một hoặc nhiều trong số các hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, hợp chất 14, hợp chất 15 hoặc các hợp chất khác, chiếm khoảng 1% hoặc nhỏ hơn theo tỷ lệ phần trăm diện tích của HPLC. Cụ thể, hợp chất triaminopyrimidine 1 đang có một hoặc nhiều trong số các hợp chất này, khoảng 0,5% hoặc ít hơn, khoảng 0,25% hoặc ít hơn, khoảng 0,20% hoặc ít hơn, khoảng 0,15% hoặc ít hơn, khoảng 0,10% hoặc ít hơn, khoảng 0,05% hoặc ít hơn, hoặc khoảng không thể dò ra lượng theo tỷ lệ phần trăm diện tích của HPLC.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "điều trị", "phản ứng", hoặc "sự ngưng tụ" có nghĩa là được sử dụng rộng rãi bởi tình trạng kỹ thuật nói chung trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế và có thể dễ dàng hiểu được bởi những người có trình độ thông thường về kỹ thuật.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "việc đạt được", hoặc "nhận được" có thể bao gồm việc lọc, lọc trong chân không, ly tâm và lắng gạn để tách sản phẩm. Sản phẩm thu được có thể được sấy khô thêm hoặc thêm vào để đạt được các giá trị độ ẩm mong muốn. Ví dụ, sản phẩm có thể được sấy khô trong khay sấy, được sấy khô trong chân không và/hoặc trong máy sấy kiểu tầng sôi. Sản phẩm có thể được ưu tiên cho phản ứng tiếp theo có hoặc không có sự phân lập và có hoặc không việc sấy khô trong trường hợp sản phẩm được tách.

Như được sử dụng trong tài liệu này, thuật ngữ "dung dịch" hoặc "hỗn hợp phản ứng" không giới hạn chỉ ở một giải pháp rõ ràng và bao gồm bất kỳ khối hơi mờ hoặc mờ nào thu được.

Thuật ngữ "chế phẩm" được sử dụng ở đây có nghĩa là hỗn hợp vật lý của hai hoặc nhiều thành phần.

Thuật ngữ "dược dụng" có nghĩa là hữu ích trong việc điều chế một chế phẩm dược phẩm thường không độc hại và không mong muốn về mặt sinh học, và bao gồm cả dược dụng được chấp nhận sử dụng trong thú y và/hoặc sử dụng dược phẩm của con người.

Thuật ngữ "chế phẩm dược phẩm" nhằm bao gồm một sản phẩm thuốc chứa (các) thành phần hoạt tính, tá dược được chấp nhận về mặt dược phẩm tạo nên

chất mang, cũng như bất kỳ sản phẩm nào tạo ra, trực tiếp hoặc gián tiếp, từ sự kết hợp, tạo phức hoặc kết tụ của bất kỳ hai hoặc nhiều thành phần. Theo đó, các chế phẩm được phẩm bao gồm bất kỳ chế phẩm nào được tạo ra bằng cách trộn thành phần hoạt tính, chất phân tán thành phần hoạt tính hoặc hỗn hợp, (các) hoạt tính bổ sung và tá dược được chấp nhận về mặt dược phẩm.

Thuật ngữ "muối dược dụng" được sử dụng ở đây bao gồm nhưng không giới hạn ở axetat, benzensulfonat, benzoat, bicarbonat, bisulfat, bitartrate, borat, bromua, canxi edetate, camsylate, cacbonat, clorua, clavulanat, xitrat, dihydroclorua, edetate, edislyate, estolate, esylate, etylsuccinat, fumarat, gluceptate, gluconat, glutamate, glycolylarsanilate, hexylresorcinate, hydrabamine, hydrobromua, hydrochlorua, iodua, isotionat, lactate, lactobionat, laurate, malate, maleate, mandelate, mesylate, metylsulfat, mucate, napsylate, nitrat, oleat, oxalat, pamoate (embonate), palmitate, pantothenate, phosphate/diphosphat, polygalacturonate, salicylate, stearat, subacetate, succinate, tannate, tartrate, teoclate, tosylate, triethiodode, và valerate.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "sự kết tinh" dùng để chỉ một quy trình bao gồm: làm nóng hỗn hợp của vật liệu ban đầu và dung môi đến nhiệt độ từ khoảng dưới 10°C và trên nhiệt độ hồi lưu của dung môi để thu được dung dịch và làm nguội dung dịch đến nhiệt độ khoảng từ 0°C đến khoảng 35°C.

Các thuật ngữ được sử dụng trong suốt bản mô tả được định nghĩa ở đây dưới đây.

"BINAP" dùng để chỉ 2,2'-bis-(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl

"TEA" dùng để chỉ Triethylamin

"DIPEA" dùng để chỉ N,N-Diisopropyletylamin

"STB" dùng để chỉ Natri tert-butoxit

"PTB" dùng để chỉ Kali tert-butoxit

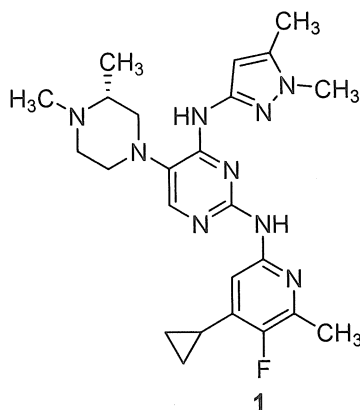
"Xantphos" dùng để chỉ 4,5-Bis-(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthene

"XPhos" dùng để chỉ 2-Dicyclohexylphosphino-2', 4', 6'-triisopropylbiphenyl

"DBU" dùng để chỉ 1,8-Diazabicyclo-(5.4.0)-undec-7-ene

“DABCO” dùng để chỉ 1,4-Diazabicyclo-[2.2.0]-octan

Theo một khía cạnh chung, được cung cấp là hợp chất triaminopyrimidine 1,



hoặc muối được dụng của chúng, hoặc hydrat, hoặc solvat, hoặc chất đa hình, hoặc các dạng hoạt tính quang học của chúng, trong trạng thái rắn.

Theo một khía cạnh chung khác, công bố của sáng chế này cung cấp các dạng tinh thể khác nhau của hợp chất triaminopyrimidine 1, hoặc các chất trung gian của chúng.

Nói chung, sáng chế này cung cấp các dạng tinh thể của hợp chất triaminopyrimidine 1. Các dạng tinh thể của hợp chất triaminopyrimidine 1 được thể hiện dưới đây như "Dạng I" và "Dạng II".

Nói chung, sáng chế này cung cấp một dạng I của tinh thể của hợp chất triaminopyrimidine 1. Nói chung, hợp chất triaminopyrimidine 1 dạng tinh thể I được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột có các đỉnh được biểu thị theo độ 2θ ở $6,3^\circ$ và $9,8^\circ \pm 0,2\ 2\theta$.

Nói chung, dạng tinh thể I của sáng chế này được đặc trưng thêm bởi mẫu nhiễu xạ bột có các đỉnh được biểu thị theo độ 2θ ở $6,3^\circ$, $7,8^\circ$, $9,8^\circ$, $15,4^\circ$, và $20,0^\circ \pm 0,2\ 2\theta$; một phân tích nhiệt quét vi sai có khởi phát ở khoảng $179^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ và đỉnh nhiệt ở khoảng $181^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$.

Nói chung, sáng chế này cung cấp dạng thể I của hợp chất triaminopyrimidine 1 được đặc trưng thêm bởi mẫu nhiễu xạ bột về cơ bản là

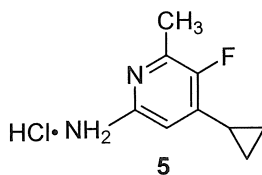
giống như được mô tả trong Hình 1 và phân tích nhiệt quét vi sai về cơ bản là giống như được mô tả trong Hình 2.

Nói chung, sáng chế này cung cấp dạng tinh thể II của hợp chất triaminopyrimidine 1. Nói chung, dạng tinh thể II của sáng chế này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột có các đỉnh được biểu thị theo độ 2θ ở $13,8^\circ$, $21,9^\circ$, và $23,7^\circ \pm 0,2$ 2θ .

Nói chung, dạng tinh thể II của sáng chế này được đặc trưng thêm bởi mẫu nhiễu xạ bột có các đỉnh được biểu thị theo độ 2θ ở $8,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,8^\circ$, $21,9^\circ$ và $23,7^\circ \pm 0,2$ 2θ ; phân tích nhiệt quét vi sai có ít nhất một lần khởi phát ở khoảng $161^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ và đỉnh nhiệt ở khoảng $163^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$; phân tích nhiệt quét vi sai có một lần khởi phát ở khoảng $161^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ và lần khởi phát thứ hai ở khoảng $179^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$; phân tích nhiệt quét vi sai có đỉnh nhiệt ở khoảng $163^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ và đỉnh nhiệt thứ hai ở khoảng $181^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$.

Nhìn chung, sáng chế này cung cấp dạng tinh thể II của hợp chất triaminopyrimidine 1 được đặc trưng thêm bởi mẫu nhiễu xạ bột về cơ bản là giống như được mô tả trong Hình 3 và phân tích nhiệt quét vi sai về cơ bản là giống như được mô tả trong Hình 4.

Trong một khía cạnh chung khác, được cung cấp là hợp chất 5, hoặc hydrat của chúng,



Nói chung, hợp chất 5 là monohydrat, độ mất nước khoảng 8% hoặc cao hơn đáng kể như được thể hiện bằng máy phân tích nhiệt trọng.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là hợp chất 5 dạng tinh thể. Nói chung, hợp chất 5 dạng tinh thể là một hydrat. Đặc biệt, hợp chất 5 dạng tinh thể là monohydrat.

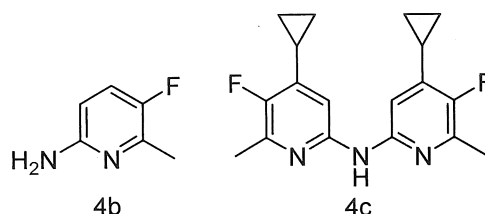
Nói chung, hợp chất 5 dạng tinh thể được đặc trưng thêm bởi mẫu nhiễu xạ bột có các đỉnh biểu thị theo độ 2θ ở $10,5^\circ$, $12,7^\circ$, và $25,1^\circ \pm 0,2$ 2θ .

Nói chung, hợp chất 5 ở dạng tinh thể được đặc trưng thêm bởi mẫu nhiễu xạ bột có các đỉnh được biểu thị theo độ 2θ ở $10,5^\circ$, $12,7^\circ$, $25,1^\circ$, và $25,7^\circ \pm 0,2^\circ$; phân tích nhiệt quét vi sai có một lần khởi phát ở khoảng $106^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ và đỉnh nhiệt ở khoảng $108^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$; máy phân tích nhiệt trọng có độ mất nước khoảng 8% hoặc cao hơn.

Nhìn chung, hợp chất 5 dạng tinh thể được đặc trưng thêm bởi mẫu nhiễu xạ bột về cơ bản là giống như được mô tả trong Hình 5, phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) về cơ bản là giống như được mô tả trong Hình 6 và máy phân tích nhiệt trọng (TGA) có đường cong về cơ bản là giống như được mô tả trong hình 7.

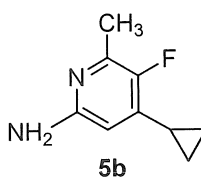
Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là hợp chất 5 về cơ bản là tinh khiết hoặc hydrat của chúng có độ tinh khiết khoảng 98% hoặc cao hơn, khoảng 99% hoặc cao hơn, khoảng 99,5% hoặc cao hơn, khoảng 99,8% hoặc cao hơn tính theo trọng lượng theo tỉ lệ phần trăm diện tích HPLC.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là hợp chất 5 về cơ bản là tinh khiết về cơ bản là không có một hoặc nhiều hợp chất 4b hoặc 4c,

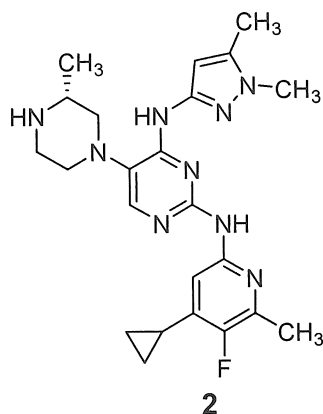


Nói chung, kết quả phân tích bằng việc sử dụng HPLC của hợp chất 5 hoặc hydrat của chúng, được điều chế theo quy trình của sáng chế này, có tổng tạp chất khoảng 0,5% hoặc ít hơn, tính theo trọng lượng theo tỉ lệ phần trăm diện tích của HPLC và độ tinh khiết khoảng 99,5% hoặc cao hơn, tính theo trọng lượng theo tỉ lệ phần trăm diện tích của HPLC.

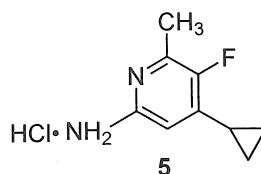
Trong một khía cạnh chung khác, được cung cấp là hợp chất 5b không có bazơ,



Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là một hợp chất 2 không có bazơ, là chất trung gian để điều chế hợp chất triaminopyrimidine 1,

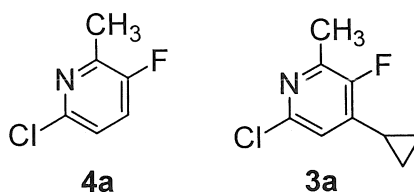


Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là quy trình điều chế hợp chất 5 hoặc hydrat của chúng,

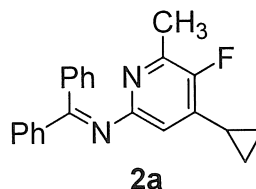


Quy trình bao gồm:

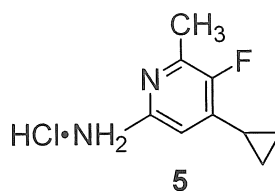
(a) cho hợp chất 4a phản ứng với axit cacboxylic cyclopropan trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 3a;



(b) cho hợp chất 3a phản ứng với diphenylmethanimine trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 2a;



(c) cho hợp chất 2a phản ứng với axit clohydric trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 5; và



(d) việc thu được hợp chất 5 hoặc hydrat của chúng bằng cách kết tinh trong một hoặc nhiều dung môi.

Nói chung, hydrat của hợp chất 5 thu được ở bước (e) là monohydrat.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là một quy trình điều chế hợp chất 5 hoặc hydrat của chúng trong đó hợp chất trung gian 3a và 2a không bị phân lập. Phản ứng của hợp chất 4 với hợp chất 5 hoặc hydrat của chúng có thể được thực hiện trong dung môi đơn trong quy trình một bình.

Nói chung, hợp chất 4 được phản ứng với axit cyclopropanecarboxylic để thu được hợp chất 3a với sự có mặt của một axit và một chất oxy hóa, tùy ý có sự hiện diện của một hoặc nhiều dung môi.

Nói chung, axit bao gồm một hoặc nhiều axit sulfuric, axit clohydric, axit hydrobromic, axit axetic, axit photphoric và axit trifluoroaxetic. Đặc biệt, axit sulfuric có thể được sử dụng.

Các chất oxy hóa được lựa chọn từ nhóm bao gồm hỗn hợp amoni persulfat và bạc nitrat.

Nói chung, dung môi bao gồm một hoặc nhiều metanol, etanol, isopropanol, butanol, axeton, metyl etyl xeton, metyl isobutyl xeton, etyl axetat, isopropyl axetat, butyl axetat, metylen diclorua, toluen, xylen, etylbenzen, dimetylfocmamt, dimetylacetamide, dimetylsulfoxide, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, axetonitrile và nước hoặc hỗn hợp của chúng. Đặc biệt, dung môi là nước.

Nói chung, hợp chất 3a được phản ứng với diphenylmetanimin để thu được hợp chất 2a với sự có mặt của một bazơ, chất xúc tác và phối tử trong một hoặc nhiều dung môi.

Nói chung, bazơ bao gồm một hoặc nhiều natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, bari hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, bari cacbonat, xêxi cacbonat, natri bicacbonat, kali bicacbonat, STB, PTB, pyridine, piperidine, morpholine, TEA, DIPEA, DBU, hoặc DABCO. Đặc biệt, STB có thể được sử dụng.

Nói chung, chất xúc tác bao gồm một hoặc nhiều palladi(II)axetat, bis(triphenylphosphine) palladi(II)clorua, Tetrakis(triphenylphosphine)palladi(0), Tris(dibenzylideneaxeton) dipalladi(0), Bis(dibenzylideneaxeton) dipalladi(0), Palladi(II) clorua. Đặc biệt, palladi axetat (II) có thể được sử dụng.

Nói chung, phối tử bao gồm BINAP, Xantphos, triphenylphosphine, Tributylphosphine và XPhos. Đặc biệt, BINAP có thể được sử dụng.

Nói chung, dung môi bao gồm một hoặc nhiều xylen, toluen, etylbenzen, metylen diclorua, etylen diclorua, cloroform, cacbon tetraclorua, etyl axetat, butyl axetat, và isopropyl axetat hoặc hỗn hợp của chúng. Đặc biệt, dung môi toluen có thể được sử dụng.

Nói chung, hợp chất 3a được phản ứng với diphenylmetanimin với sự có mặt của chất phản ứng bảo vệ amin để thu được hợp chất 2a tinh khiết. Sự hiện diện của chất phản ứng bảo vệ amin dẫn đến giảm sự hình thành tạp chất. Các chất bảo vệ amin được chọn từ tert-butyl dicacbonat (BOC), fluorenylmetyloxycacbonyl clorua (Fmoc-Cl), 9-fluorenylmetylsuccinimidyl cacbonat (Fmoc-OSu), benzyl cloroformat (Cbz-Cl), dibenzyl pyrocacbonat (Cbz anhydrit), axetyl clorua, axetic anhydrit, trifluoroaxetic anhydrit (TFAA), phthalic anhydrit, benzyl clorua, triphenylmetyl clorua và tosyl clorua. Đặc biệt, tert-butyl dicacbonat có thể được sử dụng.

Nói chung, hợp chất 2a được phản ứng với axit clohydric để thu được hợp chất 5 trong một hoặc nhiều dung môi.

Nói chung, dung môi bao gồm một hoặc nhiều metanol, etanol, isopropanol, butanol, axeton, metyl etyl xeton, metyl isobutyl xeton, etyl axetat, isopropyl axetat, butyl axetat, metylen diclorua, toluen, xylen, etylbenze,

dimethylformamide, dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, axetonitrile, nước hoặc hỗn hợp của chúng. Đặc biệt, dung môi là hỗn hợp của nước và toluen.

Nói chung, hợp chất 5 có thể được chiết xuất bằng một hoặc nhiều dung môi. Hợp chất 5 dưới dạng monohydrat có thể thu được bằng cách loại bỏ dung môi sau khi chiết và kết tinh dư lượng bằng một hoặc nhiều dung môi.

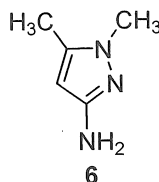
Dung môi để chiết xuất được chọn từ metylen diclorua, toluen, etyl axetat, metyl tert-butyl ete, 1,4-dioxan, cyclohexan, dietylete, tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng. Đặc biệt, hỗn hợp phản ứng được chiết xuất bằng metylen diclorua.

Nói chung, hợp chất 4a được phản ứng với axit cyclopropanecarboxylic với sự hiện diện của axit sulfuric và amoni persulfate và bạc nitrat trong nước để thu được hợp chất 3a. Hợp chất 3a được phản ứng với diphenylmetanimine với sự hiện diện của BINAP, palladi axetat, STB trong toluen được phản ứng thêm với conc. HCl để thu được hợp chất 5 và được phân lập dưới dạng hydrat. Đặc biệt, là monohydrat.

Nói chung, bất cứ nơi nào không được chỉ định, sự phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi bao gồm nước, rượu được chọn từ metanol, etanol, isopropanol, và n-butanol; este được chọn từ etyl axetat, isopropyl axetat, t-butyl axetat, và isobutyl axetat; xeton được chọn từ axeton, metyl etyl xeton và metyl isobutyl xeton; hydrocacbon được chọn từ toluen, xylen, etyl benzen, heptan, hexan, và cyclohexan; hydrocacbon được halogen hóa được chọn từ metylen diclorua, etylen diclorua, clorobenzen, cloroform, và cacbon tetracolorua; nitrile được chọn từ axetonitrile và propanenitrile.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là một quy trình kết tinh các hợp chất trung gian của sáng chế này và tránh các kỹ thuật sắc ký cột nhanh được báo cáo trong tình trạng kỹ thuật.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là một quy trình điều chế hợp chất 6,



Quy trình bao gồm:

(a) halogen hóa 2-butenenitril để thu được hợp chất 2,3-dihalobutanenitrile; và

(b) cho hợp chất 2,3-dihalobutanenitrile phản ứng với metyl hydrazin hoặc muối của chúng với sự có mặt của một bazơ để thu được hợp chất 6.

Nói chung, hợp chất 2-butenenitril có thể được halogen hóa thông qua quá trình halogen hóa bao gồm clo hóa, brom hóa, flo hóa hoặc iốt hóa. Cụ thể, quá trình halogen hóa bao gồm brom hóa sử dụng chất brom hóa được chọn từ brom, axit HBr-Axetic, 1,4-dibromo-dimethylhydantoin, N-bromosuccinimide. Đặc biệt, brom có thể được sử dụng.

Nói chung, hợp chất 2,3-dihalobutanenitrile thu được ở bước (a) là 2,3-dibromobutanenitrile.

Nói chung, hợp chất 2,3-dibromobutanenitrile được phản ứng thêm với metyl hydrazine sulphat với sự có mặt của một bazơ để thu được hợp chất 6.

Nói chung, bazơ bao gồm một hoặc nhiều natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, bari hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, bari cacbonat, xêni cacbonat, natri bicacbonat, kali bicacbonat, STB, PTB, pyridine, piperidine, morpholine, TEA, DIPEA, DBU, hoặc DABCO. Đặc biệt, natri hydroxit có thể được sử dụng.

Nói chung, bất cứ nơi nào không được chỉ định, sự phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi bao gồm nước, rượu được chọn từ metanol, etanol, isopropanol, và n-butanol; este được chọn từ etyl axetat, isopropyl axetat, t-butyl axetat, và isobutyl axetat; xeton được chọn từ axeton, metyl etyl xeton và metyl isobutyl xeton; hydrocacbon được chọn từ toluen, xylen, etyl benzen, heptan, hexan, và cyclohexan; hydrocacbon được halogen hóa được chọn từ metylen diclorua, etylen diclorua, clorobenzen, cloroform, và cacbon tetraclorua; nitrile được chọn từ axetonitrile và propanenitrile.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là hợp chất triaminopyrimidine 1 có độ tinh khiết khoảng 98% hoặc cao hơn, khoảng 99% hoặc cao hơn, khoảng 99,5% hoặc cao hơn, khoảng 99,8% hoặc cao hơn tính theo trọng lượng theo tỉ lệ phần trăm diện tích HPLC.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là hợp chất triaminopyrimidine 1 có độ tinh khiết khoảng 99% hoặc cao hơn và tổng tạp chất khoảng 1,0% hoặc ít hơn, tính theo tỉ lệ phần trăm diện tích của HPLC.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là hợp chất triaminopyrimidine 1 có độ tinh khiết khoảng 99,6% hoặc cao hơn, và tổng tạp chất khoảng 0,4% hoặc ít hơn, tính theo tỉ lệ phần trăm diện tích của HPLC.

Nói chung, hợp chất triaminopyrimidine 1 về cơ bản là không chứa một hoặc nhiều hợp chất 11, hợp chất 12, hợp chất 13, hợp chất 14 và hợp chất 15 như sau:

Hợp chất 11: (R)-N²,N⁴-bis(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(3,4-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidine-2,4-diamin;

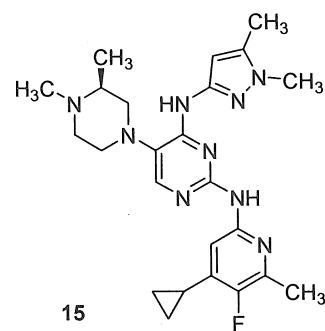
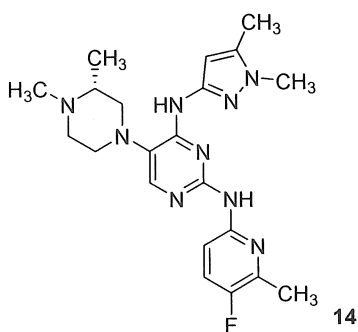
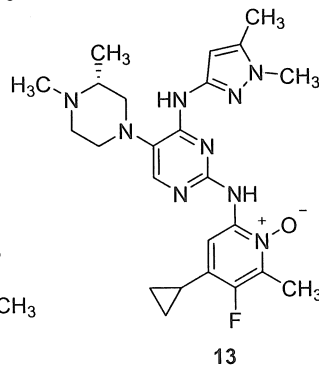
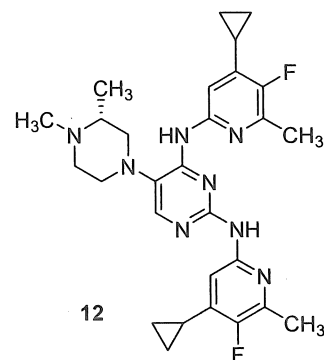
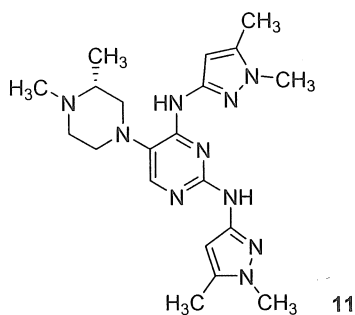
Hợp chất 12: (R)-N²,N⁴-bis(4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-5-(3,4-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidine-2,4-diamin;

Hợp chất 13: (R)-4-cyclopropyl-6-((4-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)amin)-5-(3,4-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amin)-3-fluoro-2-methylpyridine 1-oxit;

Hợp chất 14: (R)-N⁴-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(3,4-dimethylpiperazin-1-yl)-N²-(5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)pyrimidine-2,4-diamin;

Hợp chất 15: (S)-N²-(4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-N⁴-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(3,4-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidine-2,4-diamin.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là hợp chất triaminopyrimidine 1 về cơ bản là tinh khiết, về cơ bản là không chứa một hoặc nhiều hợp chất sau:



Nói chung, kết quả phân tích sử dụng HPLC của các hợp chất được điều chế theo quy trình của sáng chế này có tổng tạp chất khoảng 1,0% hoặc ít hơn, đặc biệt là khoảng 0,8% hoặc ít hơn, đặc biệt hơn là khoảng 0,4% hoặc ít hơn, đặc biệt hơn nữa là khoảng 0,2% hoặc ít hơn, tính theo tỉ lệ phần trăm diện tích của HPLC và có độ tinh khiết khoảng 99% hoặc cao hơn, đặc biệt là khoảng 99,2% hoặc cao hơn, đặc biệt hơn là khoảng 99,6% hoặc cao hơn, đặc biệt hơn nữa là khoảng 99,8% hoặc cao hơn, tính theo trọng lượng theo tỉ lệ phần trăm diện tích của HPLC.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là chế phẩm bao gồm hợp chất triaminopyrimidine 1 có độ tinh khiết khoảng 99% hoặc cao hơn tính theo trọng lượng, và (S)-N²-(4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-N⁴-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(3,4-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidine-2,4-diamin (so với triaminopyrimidine) với một lượng khoảng 0,5% hoặc ít hơn, tính theo trọng lượng, theo tỉ lệ phần trăm diện tích của HPLC.

Nói chung, chế phẩm bao gồm (S)-N²-(4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-N⁴-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(3,4-dimethyl piperazin-1-yl)pyrimidine-2,4-diamin so với hợp chất triaminopyrimidine 1 với một lượng khoảng 0,25% hoặc ít hơn, hoặc khoảng 0,20% hoặc ít hơn, hoặc khoảng 0,15% hoặc ít hơn, tính theo trọng lượng theo tỉ lệ phần trăm diện tích của HPLC.

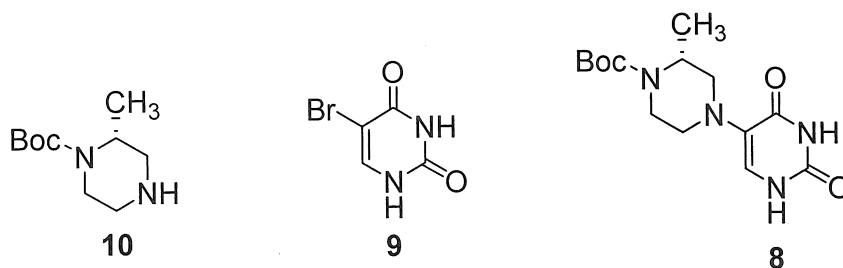
Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là chế phẩm bao gồm: hợp chất triaminopyrimidine 1 có độ tinh khiết lớn hơn hoặc bằng 99% tính theo trọng lượng và (R)-4-cyclopropyl-6-((4-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)amin)-5-(3,4-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amin)-3-fluoro-2-methylpyridine 1-oxit có mặt (liên quan đến triaminopyrimidine) với một lượng khoảng 0,5% hoặc ít hơn tính theo trọng lượng, tính theo tỉ lệ phần trăm diện tích của HPLC.

Nói chung, chế phẩm bao gồm (R)-4-cyclopropyl-6-((4-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)amin)-5-(3,4-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl)amin)-3-fluoro-2-methylpyridine 1-oxit liên quan đến hợp chất triaminopyrimidine 1 với lượng khoảng 0,25% hoặc ít hơn, hoặc khoảng 0,20% hoặc ít hơn, hoặc khoảng 0,15% hoặc ít hơn, tính theo trọng lượng theo tỉ lệ phần trăm diện tích của HPLC.

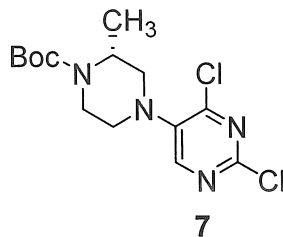
Nói chung, các chế phẩm như ở trên bao gồm hợp chất triaminopyrimidine 1 có độ tinh khiết khoảng 98% hoặc cao hơn, khoảng 99% hoặc cao hơn, khoảng 99,5% hoặc cao hơn, khoảng 99,8% hoặc cao hơn, khoảng 99,9% hoặc cao hơn, tính theo trọng lượng theo tỉ lệ phần trăm diện tích của HPLC.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là một quy trình điều chế hợp chất triaminopyrimidine 1, quy trình bao gồm:

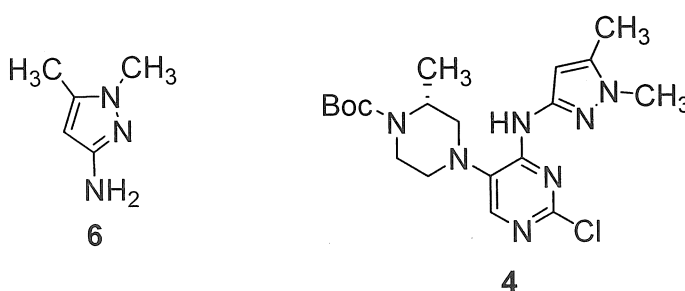
(a) cho hợp chất 10 phản ứng với hợp chất 9 trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 8;



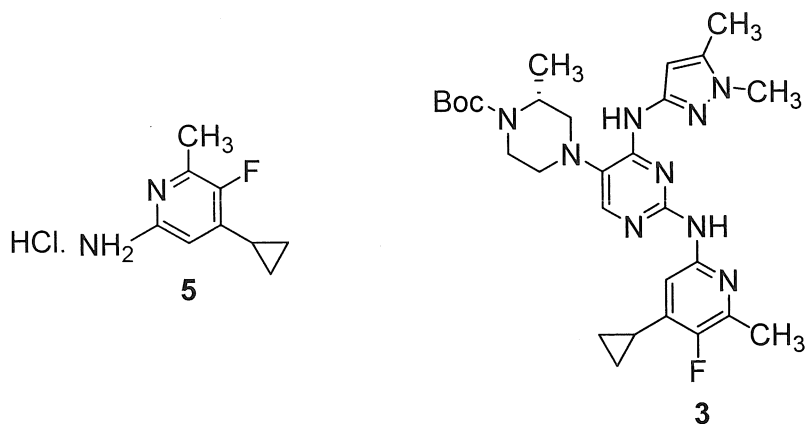
(b) cho hợp chất 8 phản ứng với chất khử trùng bằng clo trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 7;



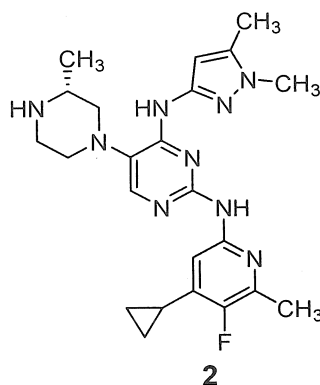
(c) cho hợp chất 7 phản ứng với hợp chất 6 trong một hoặc nhiều dung môi với sự có mặt của bazơ để thu được hợp chất 4;



(d) cho hợp chất 4 phản ứng với hợp chất 5 trong một hoặc nhiều dung môi với sự có mặt của bazơ để thu được hợp chất 3 hoặc dung dịch của chúng;



(e) cho hợp chất 3 hoặc dung dịch của chúng phản ứng với một axit trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 2 không có bazơ;



- (f) cho hợp chất 2 không có bazơ phản ứng với chất methyl hóa trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 1; và
- (g) theo tùy chọn, sự kết tinh hợp chất trong một hoặc nhiều dung môi.

Nói chung, hợp chất 10 và hợp chất 9 có thể được phản ứng với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi và một bazơ.

Nói chung, bazơ bao gồm một hoặc nhiều natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, bari hydroxi, natri cacbonat, kali cacbonat, bari cacbonat, xêxi cacbonat, natri bicarbonat, kali bicarbonat, pyridine, piperidine, morpholine, TEA, DIPEA, DBU, STB, PTB, hoặc DABCO. Đặc biệt, pyridine, TEA hoặc DIPEA có thể được sử dụng.

Dung môi bao gồm một hoặc nhiều metanol, etanol, isopropanol, butanol, axeton, methyl ethyl xeton, methyl isobutyl xeton, ethyl axetat, isopropyl axetat, butyl axetat, metylen diclorua, toluen, xylen, etylbenzen, dimetylformamide, dimetylacetamide, dimetylsulfoxide, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, axetonitrile, pyridine, TEA, DIPEA và nước, hoặc hỗn hợp của chúng. Đặc biệt, pyridine được sử dụng.

Tốt hơn là, phản ứng của hợp chất 10 và hợp chất 9 được thực hiện ở khoảng 40°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Cụ thể, phản ứng có thể được thực hiện ở 110 đến 115°C trong pyridine trong 5 đến 15 giờ để thu được hợp chất 8.

Nói chung, hợp chất 8 được phản ứng với chất phản ứng clo hóa với sự có mặt của chất xúc tác trong một hoặc nhiều dung môi. Chất phản ứng clo hóa được

chọn từ photpho oxyclorea, photpho pentaclorea, photpho triclorea và thionyl clorea. Đặc biệt, photpho oxyclorea có thể được sử dụng.

Nói chung, chất xúc tác được chọn từ nhóm bao gồm pyridine, N, N-dimetyl anilin, N, N-dietyl anilin và DIPEA. Đặc biệt, pyridine được sử dụng.

Nói chung, dung môi bao gồm một hoặc nhiều xylen, toluen, etylbenzen, metylen diclorea, etylen diclorea, cloroform, cacbon tetraclorea, etyl axetat, butyl axetat, isopropyl axetat, phosphorus oxyclorea và thionyl clorea hoặc hỗn hợp của chúng. Trong đó, dung môi là photpho oxyclorea.

Nói chung, hợp chất 8 được phản ứng với photpho oxyclorea với sự hiện diện của chất xúc tác với lượng của pyridine ở 110 đến 115°C để thu được hợp chất trung gian mà sau đó được phản ứng với một hoặc nhiều chất bảo vệ được chọn từ tert-butyl dicacbonat (BOC), fluorenylmetyloxycacbonyl clorea (Fmoc-Cl), 9-fluorenylmetylsuccinimidyl cacbonat (Fmoc-OSu), benzyl cloroformat (Cbz-Cl), dibenzyl pyrocacbonat (Cbz anhydrit), axetyl cloriua, axetic anhydrit, Trifluoroacetic anhydrit (TFAA), phthalic anhydrit, benzyl cloriua, triphenylmetyl clorea, tosyl clorea, trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 7. Đặc biệt, tert-butyl dicacbonat có thể được sử dụng.

Nói chung, dung môi để điều chế hợp chất 7 bao gồm một hoặc nhiều metanol, etanol, isopropanol, butanol, axeton, metyl etyl xeton, metyl isobutyl xeton, etyl axetat, isopropyl axetat, butyl axetat, metylen diclorea, cloroform, toluen, nước hoặc hỗn hợp của chúng. Đặc biệt, hỗn hợp etyl axetat và nước có thể được sử dụng.

Hợp chất 7 có thể được phân lập bằng cách loại bỏ etyl axetat khỏi hỗn hợp phản ứng và xử lý bằng một hoặc nhiều rượu được chọn từ metanol, etanol, isopropanol, butanol hoặc nước, hoặc hỗn hợp của chúng.

Phản ứng của hợp chất 7 với hợp chất 6 được thực hiện với sự có mặt của một bazơ trong một hoặc nhiều dung môi.

Nói chung, bazơ bao gồm một hoặc nhiều natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, bari hydroxi, natri cabonat, kali cacbonat, bari cacbonat, xêxi cacbonat,

natri bicacbonat, kali bicacbonat, pyridine, piperidine, morpholine, TEA, DIPEA, DBU, STB, PTB, hoặc DABCO. Đặc biệt, xêsi cacbonat có thể được sử dụng.

Nói chung, dung môi bao gồm một hoặc nhiều metanol, etanol, isopropanol, butanol, axeton, metyl etyl xeton, metyl isobutyl xeton, etyl axetat, isopropyl axetat, butyl axetat, metylen diclorua, toluen, xylen, etylbenzen, dimetylfocmami, dimetylacetamide, dimetylsulfoxide, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, axetonitrile và nước hoặc hỗn hợp của chúng. Đặc biệt, dung môi là toluen.

Nói chung, phản ứng của hợp chất 7 với hợp chất 6 có thể được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác tùy ý với sự hiện diện của một phối tử. Chất xúc tác bao gồm một hoặc nhiều palladi(II)axetat, bis(triphenylphosphine)palladi(II)clorua, Tetrakis(triphenylphosphine)palladi(0), tris(dibenzylideneaxeton) dipalladi(0), bis(dibenzylideneaxeton)dipalladi(0), Palladi(II)chlorua. Phối tử bao gồm BINAP, Xantphos, triphenylphosphine, tributylphosphine và XPhos.

Nói chung, hợp chất 7 được phản ứng với hợp chất 6 trong toluen và với sự hiện diện của Xêsi cacbonat, palladi (II) axetat và BINAP ở 110 đến 115°C trong 5 đến 20 giờ, đặc biệt là trong 16 giờ để thu được hợp chất 4.

Nói chung, hợp chất 4 tinh khiết có thể được phân lập từ hỗn hợp phản ứng bằng cách hấp phụ dung dịch thô trên gel silic dioxit sau đó loại bỏ dung môi và chiết bằng etyl axetat, hexan hoặc hỗn hợp của chúng.

Nói chung, hợp chất 4 được phản ứng với hợp chất 5 là monohydrat trong một hoặc nhiều dung môi với sự có mặt của một bazơ để thu được hợp chất 3.

Nói chung, bazơ bao gồm một hoặc nhiều natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, bari hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, bari cacbonat, xêsi cacbonat, natri bicacbonat, kali bicacbonat, STB, PTB, pyridine, piperidine, morpholine, TEA, DIPEA, DBU, hoặc DABCO. Đặc biệt, xêsi cacbonat có thể được sử dụng.

Nói chung, dung môi bao gồm một hoặc nhiều metanol, etanol, isopropanol, butanol, axeton, metyl etyl xeton, metyl isobutyl xeton, etyl axetat, isopropyl

axetat, butyl axetat, metylen diclorua, toluen, xylen, etylbenzen, dimetylfocmamt, dimetylacetamide, dimetylsulfoxide, 1,4-dioxane, tetrahydrofuran, axetonitrile và nước hoặc hỗn hợp của chúng. Đặc biệt, dung môi là toluen.

Nói chung, phản ứng của hợp chất 4 với hợp chất 5 hoặc hydrat của chúng có thể được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác tùy ý trong sự có mặt của phối tử. Chất xúc tác bao gồm một hoặc nhiều palladi(II)axetat, bis(triphenylphosphine) palladi(II)clorua, tetrakis(triphenylphosphine)palladi(0), tris(dibenzylideneaxeton)dipalladi(0), bis(dibenzylideneaxeton)dipalladi(0), Palladi(II)axetat. Phối tử bao gồm BINAP, Xantphos, triphenylphosphine, tributylphosphine và XPhos.

Nói chung, hợp chất 4 được phản ứng với hợp chất 5 monohidrat với sự có mặt của xêxi cacbonat với sự có mặt của palladi axetat và BINAP trong toluen ở 110 đến 115°C trong 7 đến 15H để thu được hợp chất 3.

Nói chung, hợp chất 3 tinh khiết được phân lập từ hỗn hợp phản ứng bằng cách hấp phụ hợp chất 3 trên silic dioxit gel sau đó loại bỏ dung môi và chiết bằng etyl axetat.

Nói chung, dung dịch chứa hợp chất 3 thu được ở bước (d) có thể được sử dụng ở bước (R) mà không cần tinh chế hoặc xử lý hoặc phân lập thêm.

Nói chung, hợp chất 3 hoặc dung dịch của chúng được phản ứng thêm với một axit để thu được hợp chất 2 không có bazơ. Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi.

Nói chung, axit bao gồm một hoặc nhiều axit clohydric, axit bromhydric, axit axetic, axit phosphoric, và axit trifluoroaxetic. Đặc biệt, axit clohydric có thể được sử dụng.

Nói chung, dung môi bao gồm một hoặc nhiều metanol, etanol, isopropanol, butanol, axeton, metyl etyl xeton, metyl isobutyl xeton, etyl axetat, isopropyl axetat, butyl axetat, metylen diclorua, toluen, xylen, etylbenzen, dimetylfocmamt, dimetylacetamide, dimetylsulfoxide, 1,4-dioxane,

tetrahydrofuran, axetonitrile và nước hoặc hỗn hợp của chúng. Đặc biệt, dung môi là hỗn hợp chứa toluen và nước.

Nói chung, hợp chất 3 được phản ứng với conc. axit clohydric trong nước ở nhiệt độ phòng đến khoảng nhiệt độ hồi lưu của dung môi trong thời gian vừa đủ. Hỗn hợp phản ứng có thể được bazơ hóa và chiết bằng một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 2. Hợp chất 2 dưới dạng không bazơ có thể thu được bằng cách loại bỏ dung môi sau khi chiết xuất và kết tinh dư lượng bằng một hoặc nhiều dung môi.

Nói chung, phản ứng của hợp chất 3 với conc. axit clohydric có thể được thực hiện ở 25°C đến khoảng 120°C. Đặc biệt, ở khoảng 50°C đến khoảng 55°C.

Hỗn hợp phản ứng có thể được bazơ hóa bằng cách sử dụng một hoặc nhiều bazơ được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, bari hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, bari cacbonat, xêxi cacbonat, natri bicacbonat, kali bicacbonat. Đặc biệt, natri cacbonat có thể được sử dụng.

Dung môi chiết xuất được chọn từ metylen diclorua, toluen, etyl axetat, methyl tert-butyl ete, 1,4-dioxan, và tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp của chúng. Đặc biệt, hỗn hợp phản ứng được chiết xuất bằng metylen diclorua.

Nói chung, được cung cấp là một quy trình kết tinh hợp chất 2 tự do bao gồm kết tinh từ một hoặc nhiều dung môi.

Nói chung, dung môi đối với sự kết tinh của hợp chất 2 không có bazơ gồm một hoặc nhiều metanol, etanol, isopropanol, butanol, axeton, methyl etyl xeton, methyl isobutyl xeton, isopropyl axetat, butyl axetat, dimethylformamide, dimethylaxetamide, dimethylsulfoxide, axetonitrile, nước, hoặc hỗn hợp của chúng. Đặc biệt, dung môi là acetonitril.

Trong một khía cạnh chung khác, được cung cấp là một quy trình điều chế hợp chất triaminopyrimidine 1 bao gồm hợp chất 2 methyl hóa không có bazơ với một chất methyl hóa, tùy ý với sự có mặt của chất khử, trong một hoặc nhiều dung môi.

Nói chung, hợp chất 2 không có bazơ được phản ứng với chất methyl hóa, theo tùy chọn có mặt chất khử, trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 1.

Nói chung, chất methyl hóa bao gồm một hoặc nhiều diazometan, 2,2-dimethoxypropan, dimethyl cacbonat, dimethyl sulfit, kẽm dimethyl, methyl fluoro sulfonat, methyl iodua, methyl bromua, methyltrifluoro metan sulfonat, trimethoxoni tetrafluoroborate, formaldehyt, và hỗn hợp của axit fomic và fomaldehyt. Trong đó, chất methyl hóa là fomandehyt.

Nói chung, chất khử bao gồm một hoặc nhiều natri cyanoborohydri-de, natri triacetoxyborohydrua, liti nhôm hydrua, và natri borohydrua.

Nói chung, hợp chất 2 không có bazơ được phản ứng với fomaldehyt với sự có mặt của natri triaxetoxyborohydrua để thu được hợp chất 1.

Nói chung, hợp chất 2 không có bazơ được phản ứng với fomaldehyt với sự có mặt của natri triaxetoxyborohydrua để thu được hợp chất 1. Hỗn hợp phản ứng có thể được bazơ hóa và chiết bằng một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 1. Hợp chất 1 có thể thu được bằng cách loại bỏ dung môi sau khi chiết và kết tinh dư lượng bằng một hoặc nhiều dung môi.

Nói chung, phản ứng của hợp chất 2 không có bazơ với fomaldehyt có thể được thực hiện ở 25°C đến khoảng 120°C. Đặc biệt là ở khoảng 25°C đến khoảng 35°C.

Hỗn hợp phản ứng có thể được bazơ hóa bằng cách sử dụng một hoặc nhiều bazơ được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, bari hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, bari cacbonat, xêxi cacbonat, natri bicacbonat, kali bicacbonat. Đặc biệt, natri cacbonat có thể được sử dụng.

Dung môi chiết xuất được chọn từ metylen diclorua, toluen, etyl axetat, methyl tert-butyl ete, 1,4-dioxan, và tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp của chúng. Đặc biệt, hỗn hợp phản ứng được chiết xuất bằng metylen diclorua.

Nói chung, dung môi đối với sự kết tinh của hợp chất 1 gồm một hoặc nhiều metanol, etanol, isopropanol, butanol, axeton, methyl etyl xeton, methyl isobutyl xeton, isopropyl axetat, butyl axetat, dimethylformamide, dimethylaxetamide,

dimethylsulfoxide, axetonitrile, nước, hoặc hỗn hợp của chúng. Đặc biệt, dung môi là acetonitril.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là một quy trình điều chế dạng tinh thể của hợp chất triaminopyrimidine 1, quy trình này bao gồm kết tinh hợp chất triaminopyrimidine 1 trong một hoặc nhiều dung môi.

Nói chung, hợp chất triaminopyrimidine 1 được điều chế trong phản ứng có thể được kết tinh tại chỗ bằng cách trao đổi dung môi hoặc thêm và loại bỏ dung môi hoặc trong sự có mặt của dung môi khác, hoặc hợp chất triaminopyrimidine 1 có thể được phân lập thành hợp chất rắn và được kết tinh thêm trong một hoặc nhiều dung môi để thu được các dạng ở trạng thái rắn của chúng.

Nói chung, dạng tinh thể I của hợp chất triaminopyrimidine 1 có thể thu được bằng cách kết tinh một hoặc nhiều metanol, etanol, isopropanol, butanol, axeton, methyl ethyl xeton, methyl isobutyl xeton, isopropyl axetat, butyl axetat, dimethylformamide, dimethylaxetamide, dimethylsulfoxide, axetonitrile, nước hoặc hỗn hợp của chúng. Đặc biệt, acetonitril có thể được sử dụng.

Nói chung, dạng tinh thể II của hợp chất triaminopyrimidine 1 có thể thu được bằng cách kết tinh một hoặc nhiều metanol, etanol, isopropanol, butanol, axeton, methyl ethyl xeton, methyl isobutyl xeton, isopropyl axetat, butyl axetat, dimethylformamide, dimethylaxetamide, dimethylsulfoxide, axetonitrile, nước hoặc hỗn hợp của chúng. Đặc biệt là hỗn hợp của axetonitril và nước.

Nói chung, dung môi đối với sự kết tinh của hợp chất 2 không có bazơ gồm một hoặc nhiều metanol, etanol, isopropanol, butanol, axeton, methyl ethyl xeton, methyl isobutyl xeton, isopropyl axetat, butyl axetat, dimethylformamide, dimethylaxetamide, dimethylsulfoxide, axetonitrile, nước hoặc hỗn hợp của chúng. Đặc biệt, dung môi là acetonitril.

Nói chung, bất cứ nơi nào không được chỉ định, sự phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi bao gồm nước, rượu được chọn từ metanol, etanol, isopropanol, và n-butanol; este được chọn từ ethyl axetat, isopropyl axetat, t-butyl axetat, và isobutyl axetat; xeton được chọn từ axeton,

metyl etyl xeton và metyl isobutyl xeton; hydrocacbon được chọn từ toluen, xylen, etyl benzen, heptan, hexan, và cyclohexan; hydrocacbon được halogen hóa được chọn từ metylen diclorua, etylen diclorua, clorobenzen, cloroform, và cacbon tetracolorua; nitrile được chọn từ axetonitrile và propanenitrile.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là một quy trình kết tinh các hợp chất trung gian của sáng chế này và tránh các kỹ thuật sắc ký cột nhanh được báo cáo trong tình trạng kỹ thuật.

Ở khía cạnh tổng quát hơn, được cung cấp là một quy trình điều chế hợp chất triaminopyrimidine 1 của sáng chế này ở dạng tinh thể, do đó tránh được các điều kiện chiếu xạ vi sóng như đã báo cáo trong tình trạng kỹ thuật.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là một chế phẩm được phẩm bao gồm hợp chất triaminopyrimidine 1 dạng tinh thể và chất mang, chất pha loãng và tá dược được chấp nhận về mặt dược phẩm.

Theo một khía cạnh chung khác, được cung cấp là một chế phẩm được phẩm bao gồm hợp chất triaminopyrimidine 1 về cơ bản là tinh khiết và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng và tá dược được chấp nhận về mặt dược phẩm.

Nói chung, chế phẩm dược phẩm của sáng chế này có thể ở dạng liều lượng rắn hoặc lỏng để sử dụng qua đường uống, tiêm hoặc bôi và có thể có các đặc trưng giải phóng tức thời hoặc duy trì liên tục. Các dạng liều lượng có thể bao gồm bột, hạt nhỏ, kem, viên nén, viên nang, thuốc tiêm, dung dịch, thuốc lỵện đan hoặc dung dịch huyền phù.

Nhiều xạ bột của hợp chất triaminopyrimidine 1 và hợp chất 5 có thể thu được trong các điều kiện sau.

Mẫu nhiều xạ bột có thể được đo bằng nhiều xạ kế PANalytical ExpertPro x-ray hoặc Bruker hoặc Philips hoặc bất kỳ thiết bị tương tự nào khác và có nguồn CuK α .

Phân tích nhiệt quét vi sai của hợp chất triaminopyrimidine 1 và hợp chất 5 có thể thu được trong các điều kiện sau đây.

Phân tích nhiệt quét vi sai có thể được thực hiện bằng cách sử dụng bộ điều khiển Perkin Elmer DSC và Phân tích nhiệt quét vi sai DSC 300°C. Các mẫu 2-5

mg được đặt trong chảo nhôm đã được uốn và nung từ 50°C đến 300°C trong môi trường nitơ lỏng với tốc độ gia nhiệt là 10°C/phút. Kẽm-Indi hoặc bất kỳ chất tham chiếu phù hợp nào khác có thể là chất tiêu chuẩn.

Các ví dụ được đặt ra để hỗ trợ tìm hiểu sáng chế nhưng không nhằm mục đích và không nên được hiểu là để giới hạn phạm vi của nó theo bất kỳ cách nào. Các ví dụ không bao gồm các mô tả chi tiết về các phương pháp thông thường. Những phương pháp như vậy được biết đến với những kỹ năng thông thường trong kỹ thuật và được mô tả trong nhiều công bố.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Điều chế các chất trung gian

Ví dụ 1: Điều chế 6-chloro-4-cyclopropyl-3-fluoro-2-methylpyridine

Trong bình đáy tròn 250 ml 4N, nước công nghiệp (30 ml) và axit cyclopropanecarboxylic (14,19 g, 164,88 mmol) được thêm vào ở từ 25 đến 35°C và bắt đầu khuấy. Axit sunfuric (4,4 ml, 82,44 mmol) được nạp vào hỗn hợp phản ứng. Bạc nitrat (4,18 g, 24,73 mmol), 6-Chloro-3-fluoro-2-methylpyridine (6 g, 41,22 mmol) được nạp vào hỗn hợp phản ứng. Dung dịch nước của amoni persulphat (65,85 g, 288,54 mmol trong 90 mL nước) được thêm vào hỗn hợp phản ứng trong từ 30 đến 60 phút ở nhiệt độ NMT 60°C. Sau khi hoàn thành phản ứng như được theo dõi bởi HPLC, toluen (30 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, tách các lớp khỏi dịch lọc và được chiết lớp dung dịch nước bằng cách sử dụng toluen (30 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri cacbonat (30 mL) và nước. Lớp hữu cơ được chưng cất hoàn toàn trong chân không ở 60°C để thu được xi-rô có khối lượng là 3,37 g như hợp chất được gọi tên.

Ví dụ 2: Điều chế 6-chloro-4-cyclopropyl-3-fluoro-2-methylpyridine

Trong một tổ hợp thủy tinh phù hợp, nước công nghiệp (7,5 L) và axit cyclopropanecarboxylic (3,55 Kg, 41,24 mol) đã được thêm vào ở từ 25 đến 35°C và khuấy. Axit sulfuric (2,02 Kg, 20,59 mol), bạc nitrat (1,05 Kg, 6,21 mol), 6-

chloro-3-fluoro-2-methylpyridine (1,5 Kg, 10,3 mol) đã được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Dung dịch nước amoni persulphat (16,46 g, 72,13 mmol trong 22,5 L nước) được thêm vào hỗn hợp phản ứng ở từ 55 đến 60°C và được duy trì. Sau khi hoàn thành phản ứng như được theo dõi bởi HPLC, toluen (7,5 L) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc, lớp hữu cơ được tách ra và lớp dung dịch nước được chiết xuất bằng cách sử dụng toluen (6 L), lọc hỗn hợp phản ứng và rửa chất rắn bằng toluen (1,5 L). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch natri cacbonat 20% (9 L) và nước. Lớp hữu cơ được cô đặc hoàn toàn trong chân không ở 60°C để thu được xi-rô có khối lượng 880 g (86,50%) của hợp chất được gọi tên.

Ví dụ 3: Điều chế N- (4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl) -1,1-diphenyl-metanimine

Trong bình đáy tròn 100 ml 3N, 6-chloro-4-cyclopropyl-3-fluoro-2-methylpyridine (2,69 g, 14,48 mmol) và toluen (30 mL) đã được thêm vào ở từ 25 đến 35°C. Diphenylmetanimine (3,15 g, 17,38 mmol) được nạp vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 5-10 phút dưới quá trình làm sạch khí nitơ. Raxemic BINAP (270 mg, 0,43 mmol) và palladi axetat (98 mg, 0,43 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Natri-*tert*-butoxide (2,78 g, 28,96 mmol) đã được thêm vào hỗn hợp phản ứng và làm nóng đến từ 100 đến 110°C dưới nitơ. Sau khi hoàn thành phản ứng như được theo dõi bởi HPLC, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến từ 25 đến 35°C và được lọc trên giá hyflo và được rửa bằng toluen. Dịch lọc chứa hợp chất được gọi tên được bảo quản cho giai đoạn phản ứng tiếp theo.

Ví dụ 4: Điều chế N- (4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl) -1,1-diphenyl-metanimine

Trong một tổ hợp thích hợp, 6-chloro-4-cyclopropyl-3-fluoro-2-methylpyridine (880) và toluen (7,5 L) đã được thêm vào ở từ 25 đến 35°C. Diphenylmetanimine (787 g, 4,34 mmol) và BOC anhydrit (237 g, 1,086 mol) đã được thêm vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 5-10 phút dưới quá trình làm

sạch khí nito. Raxemic BINAP (67,6 g, 0,118 mmol) và palladi axetat (24,4 g, 0,108 mol) đã được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Natri-*tert*-butoxide (870 g, 9,05 mol) đã được thêm vào hỗn hợp phản ứng và làm nóng đến từ 100 đến 110°C dưới nito. Sau khi hoàn thành phản ứng như được theo dõi bởi HPLC, hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống từ 25 đến 35°C, nước (6 L) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên giá hyflo và được rửa bằng toluen. Dịch lọc chứa hợp chất được gọi tên được bảo quản cho giai đoạn phản ứng tiếp theo.

Ví dụ 5: Điều chế 4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-amin hydroclorua monohydrat

Trong bình đáy tròn 100 ml 3N, N-(4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl) -1,1-diphenylmetanimine trong toluen như thu được trong ví dụ-3 đã được thêm nước (25 mL) tại từ 25 đến 35°C. Nồng độ HCl (3 mL) được nạp vào hỗn hợp phản ứng và được làm nóng lên từ 40 đến 50°C. Sau khi hoàn thành phản ứng như được theo dõi bởi HPLC, hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống từ 25 đến 35°C. Các lớp đã được tách ra. Lớp dung dịch nước được xử lý bằng metylen diclorua và độ pH được điều chỉnh thành 7,5 đến 8,5 bằng cách sử dụng dung dịch natri cacbonat, khuấy trong 15 phút và các lớp được tách ra. Lớp dung dịch nước được chiết xuất bằng metylen diclorua, được than hóa và axit hóa đến độ pH là từ 3 đến 4 bằng dung dịch HCl. Dung môi được chưng cất hoàn toàn và axetonitril (9 mL) và etyl axetat (9 mL) đã được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở từ 25 đến 35°C. Sản phẩm được lọc và rửa bằng etyl axetat. Sản phẩm được sấy khô ở 50°C trong 4 giờ trong chân không để thu được 1,62 g hợp chất được gọi tên dưới dạng chất rắn tinh thể màu vàng monohydrat có độ tinh khiết HPLC là 99,51%.

Ví dụ 6: Điều chế 4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-amin hydroclorua monohydrat

Trong một tổ hợp thủy tinh phù hợp, N-(4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-1,1-diphenylmetanimine trong toluen thu được trong ví dụ 4

đã được thêm nước (6 L) ở từ 25 đến 35°C. Nồng độ HCl (750 mL) được nạp vào hỗn hợp phản ứng và được làm nóng đến từ 40 đến 50°C. Sau khi hoàn thành phản ứng như được theo dõi bởi HPLC, hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống từ 25 đến 35°C. Các lớp đã được tách ra. Lớp dung dịch nước được xử lý bằng metylen diclorua (3 L) và độ pH được điều chỉnh thành từ 7,5 đến 8,5 bằng cách sử dụng dung dịch natri cacbonat, khuấy trong 15 phút và các lớp được tách ra. Lớp dung dịch nước được chiết xuất bằng metylen diclorua (3 L), được than hóa và axit hóa đến độ pH là từ 3 đến 4 bằng dung dịch HCl. Dung môi được chưng cất hoàn toàn và axetonitril (1,5 L) và etyl axetat (1,5 L) đã được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở từ 25 đến 35°C. Sản phẩm được lọc và rửa bằng etyl axetat. Sản phẩm được sấy khô ở 50°C trong 4 giờ trong chân không để thu được 489g (96,80%) hợp chất được gọi tên dưới dạng chất rắn tinh thể màu vàng monohydrat có độ tinh khiết HPLC là 99,51%. Hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột (Hình 5), phân tích nhiệt quét vi sai (Hình 6) và máy phân tích nhiệt trọng (Hình 7).

Ví dụ 7: Điều chế 2,3-dibromobutanenitrile

Trong bình đáy tròn 2 L, diclorometan (550 mL) và 2-butenenitrile 110 g (1,64 mol) được làm nguội xuống từ 20 đến 25°C. Một dung dịch brom 275 g (1,72 mol) trong diclometan (220 mL) được thêm từng giọt ở từ 20 đến 25°C. Axit hydrobromic 1,43 ml (0,0082 mol) trong dung dịch axit axetic (33%) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 4% (550 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Lớp hữu cơ được tách ra được chưng cất hoàn toàn trong chân không để thu được 364,2 g (97,9%) hợp chất được gọi tên như một loại dầu.

Ví dụ 8: Điều chế 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-amin

Trong bình đáy tròn 5 L, nước (1,36 L), natri hydroxit 340 g (8,99 mol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống từ 0 đến 5°C. Dung dịch metyl hydrazine sulphat 237,8 g (1,65 mol) trong 680 mL nước được thêm

từng giọt vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy dưới 10°C. 2,3-dibromobutanenitrile 340 g (1,5 mol) được điều chế trong ví dụ 7 đã được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới 10°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, toluen (630 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Lớp dung dịch nước được tách ra và lớp hữu cơ được loại bỏ. Lớp dung dịch nước được chiết xuất bằng diclorometan (5,1 L). Lớp hữu cơ kết hợp được chưng cất hoàn toàn trong chân không để thu được dư lượng. Diisopropyl ete (680 mL) đã được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở từ 0 đến 5°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng diisopropyl ete và được sấy khô để thu được 121,5 g (72,93%) hợp chất được gọi tên có độ tinh khiết là 95,63%.

Điều chế hợp chất triaminopyrimidin

Ví dụ 9: Điều chế tert-butyl (R)-4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-2-methylpiperazin-1-carboxylat

Trong bình đáy tròn 2L 4 cổ, 1,25 Kg (6,545 mol) 5-bromouracil, 1,87 Kg (9,360 mol) tert-butyl (R)-2-methylpiperazine-1-carboxylat và 5L pyridine đã được thêm vào ở từ 25 đến 35°C. Khối lượng phản ứng được khuấy trong 15 giờ ở từ 115 đến 120°C. Sau khi hoàn thành, khối lượng phản ứng được làm nguội xuống từ 25 đến 35°C. 12,5 L nước được thêm vào và khuấy trong 1 giờ. Khối lượng phản ứng được lọc, rửa bằng 2,5 L nước và được sấy khô để thu được 1,37 Kg (67,4%) hợp chất được gọi tên.

Ví dụ 10: Điều chế tert-butyl (R)-4-(2,4-dichloropyrimidin-5-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxylat

Trong bình đáy tròn 20 L bốn cổ, 1,36 Kg (4,382 mmol) tert-butyl (R)-4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxylat và 6,8 L photpho oxyclorea đã được thêm vào ở từ 25 đến 35°C. 26,5 mL pyridine (0,329 mol) đã được thêm vào và khối lượng phản ứng được làm nóng đến từ 105 đến 110°C và khuấy trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, photpho oxyclorea được chưng cất hoàn toàn ở áp suất khí quyển. 2,72 L axeton đã được thêm vào

và hỗn hợp phản ứng được tôi thành 4,08 L nước. Axeton được loại bỏ bằng cách chưng cất trong chân không. Dung dịch natri cacbonat 20% đã được thêm vào để điều chỉnh độ pH 7,5-8,5 của hỗn hợp phản ứng. 1,14 Kg (5,258 mol) di-tert-butyl dicacbonat và 9,52 L etyl axetat đã được thêm vào và khuấy trong 2 giờ ở từ 25 đến 35°C. Sau khi hoàn thành phản ứng, lớp hữu cơ được tách ra và lớp dung dịch nước được chiết xuất bằng 6,8 L etyl axetat. Các lớp etyl kết hợp được chưng cất để loại bỏ hoàn toàn etyl axetat trong chân không để thu được dư lượng. 1,36 L Rượu isopropyl đã được thêm vào dư lượng và rượu isopropyl đã được loại bỏ hoàn toàn. 4,08 L rượu isopropyl và 6,8 L nước được thêm vào dư lượng và khuấy trong 1 giờ. Khối lượng phản ứng được lọc, rửa bằng nước và được sấy khô để thu được 1,25 Kg hợp chất được gọi tên.

Ví dụ 11: Điều chế tert-butyl (R)-4-(2-chloro-4-[(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-yl)amin)pyrimidin-5-yl]-2-methylpiperazine-1-carboxylat

Trong bình đáy tròn 20 L, 640 g (1,843 mol) tert-butyl (R)-4-(2, 4-dichloropyrimidin-5-yl) -2-methylpiperazine-1-carboxylat, 225,3 g (2,027 g) 1,5-dimetyl-1H-pyrazol-3-amin và 9,6L toluen đã được thêm vào ở từ 25 đến 35°C. 1,2 Kg (3,686 mol) xêxi cacbonat đã được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm sạch trong 15 phút dưới nitơ. 12,41 g (0,0553 mol) palladi axetat và 34,43 g (0,0553 mol) raxemic 2,2'-bis (diphenylphosphino) -1,1'-binaphthyl đã được thêm vào và khối lượng phản ứng được duy trì trong 16 giờ ở từ 110 đến 115°C dưới nitơ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua giá xelit và rửa giá bằng 1,28 L toluen. Toluene được chưng cất hoàn toàn và 2,56 L dichlrometan được thêm. Hợp chất được hấp phụ bằng 1,92 Kg silic dioxit gel (60-120 mắt lưới). Các dichlrometan được chưng cất hoàn toàn trong chân không và 12,8 L hỗn hợp etyl axetat và hexan được thêm vào dư lượng và khuấy trong 2 giờ. Silic dioxit gel được lọc và dịch lọc được chưng cất hoàn toàn trong chân không để thu được 595 g hợp chất được gọi tên.

Ví dụ 12: Điều chế tert-butyl (R)-4-(2-((4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)amin)-4-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)amin) pyrimidin-5-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxylat

Trong bình đáy tròn 20 L, 595 g (1,40 mol) tert-butyl (R)- 4-(2-chloro-4-[(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)amin]pyrimidin-5-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxylat, 305 g (1,38 mol) 4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-amin hydroclorua và 11,5 L toluen đã được thêm vào ở từ 25 đến 35°C. 1,08 Kg (3,32 mol) xêxi cacbonat đã được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm sạch trong 15 phút dưới nitơ. 17,21 g (27,6 mmol) palladi axetat và 6,21 g (27,6 mmol) raxemic 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl đã được thêm vào. Khối lượng phản ứng được khuấy trong 6 giờ ở từ 110 đến 115°C dưới nitơ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua một giá xelit và được rửa bằng toluen. Dịch lọc được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần xử lý thêm.

Ví dụ 13: Điều chế tert-butyl (R)-4-(2-((4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)amin)-4-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)amin) pyrimidin-5-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxylat

Trong 500 ml bình đáy tròn bốn cổ, 7,5 g (17,77 mmol) (R)-tert-butyl 4-(2-chloro-4-[(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)amin]pyrimidin-5-yl)-2-methylpiperazine-1-carboxylat, 3,92 g (17,77 mmol) hợp chất 4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-amin hydroclorua và 150 mL toluen được thêm vào ở từ 25 đến 35°C. 20 g (61,3 mmol) xêxi cacbonat đã được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm sạch trong 15 phút dưới nitơ. Sau đó, 130 mg (0,58 mmol) palladi axetat và 360 mg (0,58 mmol) raxemic 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl đã được thêm vào. Khối lượng phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở từ 110 đến 115°C dưới nitơ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua giá xelit và được rửa bằng toluen. Dịch lọc được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo mà không cần xử lý thêm.

Ví dụ 14: (R)-N²-(4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-N⁴-(1, 5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(3-methylpiperazin-1-yl)pyrimidine-2,4-diamin

Trong 50 L tổ hợp thủy tinh, dịch lọc chứa tert-butyl (R)-4-(2-((4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)amin)-4-((1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)amin) pyrimidin-5-yl)-2-methylpiperazine-1-cacboxylat từ ví dụ 13 đã được lấy. 11,5 L nước và 1,28 L nồng độ HCl được thêm vào ở từ 25 đến 35°C. Khối lượng phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở từ 50 đến 55°C. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua giá xelit và được rửa bằng nước. Việc tách lớp dung dịch nước ra khỏi dịch lọc được bazơ hóa bằng cách sử dụng dung dịch natri cacbonat 20% và được chiết xuất bằng 12,8 L metylen diclorua. Lớp hữu cơ được chưng cất hoàn toàn trong chân không để thu được dư lượng. 9,6 L Axetonitril đã được thêm vào dư lượng và được làm nóng để hồi lưu trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội và khuấy ở từ 25 đến 35°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng 640 ml axetonitril và sấy khô để thu được 360 g hợp chất được gọi tên.

Ví dụ 15: (R)-N²-(4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-N⁴-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(3,4-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidine-2,4-diamin

Trong bình đáy tròn bốn cổ 250 ml, 4,7 g (10,4 mmol) (R)-N²-(4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-N⁴-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(3,4-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidine-2,4-diamin được hòa tan trong 56 ml etanol. 1,89 g (23,32 mmol) fomaldehyt và 1,44 g (22,90 mmol) natri cyanoborohydrit đã được thêm vào. Điều chỉnh độ pH 5-6 bằng cách sử dụng axit axetic và khuấy khối lượng phản ứng ở từ 25 đến 35°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, etanol được chưng cất hoàn toàn trong chân không. 47 mL nước đã được thêm vào dư lượng. Khối lượng phản ứng được bazơ hóa bằng dung dịch natri cacbonat 20% và được chiết xuất bằng metylen diclorua. Cả hai lớp hữu cơ được kết hợp và chưng cất hoàn toàn trong chân không. 94 ml axetonitril đã được thêm vào dư lượng và làm nóng để hồi lưu trong 15 phút. Khối lượng phản ứng được làm nguội xuống từ 25 đến 35°C và khuấy trong 1 giờ. Khối lượng phản ứng

được lọc, rửa bằng 5 ml axetonitril và sấy khô để thu được 3,7 g hợp chất dưới dạng chất rắn tinh thể, có độ tinh khiết HPLC là khoảng 99,61%.

Ví dụ 16: (R)-N²-(4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-N⁴-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(3,4-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidine-2,4-diamin

Trong bình đáy tròn 20 L, 725 g (1,60 mol) (R)-N²-(4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-N⁴-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(3,4-dimethylpiperazine-1-yl)pyrimidine-2,4-diamin đã được hòa tan trong 6,52 L diclorometan. 261,5 g (3,2 mol) fomaldehyt và 510,4 g (2,4 mol) natri triaxetoxymetaphosphat đã được thêm vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở từ 25 đến 35°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, 3,63 L nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa bằng dung dịch natri cacbonat 20% và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp dung dịch nước được chiết xuất bằng 1,45 L metylen diclorua. Các lớp hữu cơ kết hợp được chưng cất hoàn toàn trong chân không. 14,5 L Axetonitril đã được thêm vào dư lượng và làm nóng để hồi lưu trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống từ 25 đến 35°C và khuấy trong 1 giờ. Khối lượng phản ứng được lọc, rửa bằng 1,45 L axetonitril và sấy khô để thu được 632 g hợp chất được gọi tên là chất rắn dạng tinh thể có độ tinh khiết HPLC là 99,01%. Hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột (Hình 1) và phân tích nhiệt quét vi sai (Hình 2).

Ví dụ 17: Điều chế (R)-N²-(4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-N⁴-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(3,4-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidine-2,4-diamin

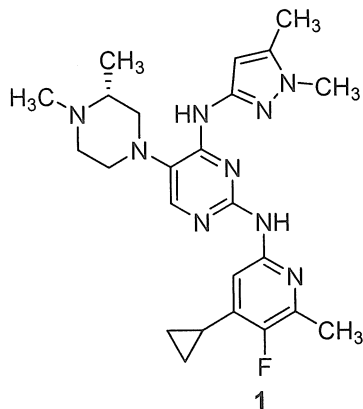
Trong bình đáy tròn 10 ml, 300 mg (0,644 mmol) (R)-N²-(4-cyclopropyl-5-fluoro-6-methylpyridin-2-yl)-N⁴-(1,5-dimethyl-1H-pyrazol-3-yl)-5-(3,4-dimethylpiperazin-1-yl)pyrimidine-2,4-diamin, 2,7 ml axetonitril và 0,3 mL nước đã được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được làm nóng để hồi lưu trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống từ 25 đến 35°C và khuấy trong 1 giờ. Khối lượng phản ứng được lọc, rửa bằng axetonitril và được sấy khô để thu được

201 mg hợp chất được gọi tên (67%) dưới dạng chất rắn tinh thể. Hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột (Hình 3) và phân tích nhiệt quét vi sai (Hình 4).

Mặc dù sáng chế này đã được mô tả theo các phương án cụ thể của nó, một số sửa đổi và phương án tương đương nhất định sẽ rõ ràng đối với những người có hiểu biết trung bình trong kỹ thuật và được dự định đưa vào phạm vi của sáng chế này.

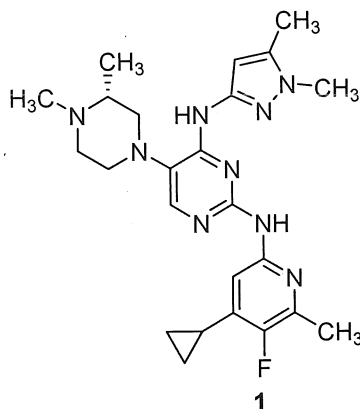
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dạng tinh thể I của hợp chất triaminopyrimidine 1,



được đặc trưng thêm bởi mẫu nhiễu xạ bột có các đỉnh được biểu thị theo độ 2θ ở $6,3^\circ$ và $9,8^\circ \pm 0,2\ 2\theta$; hoặc bởi mẫu nhiễu xạ bột có các đỉnh được biểu thị theo độ 2θ ở $6,3^\circ$, $7,8^\circ$, $9,8^\circ$, $15,4^\circ$, và $20,0^\circ \pm 0,2\ 2\theta$; hoặc bởi mẫu nhiễu xạ bột có các đỉnh được biểu thị theo độ 2θ ở $6,3^\circ$, $7,8^\circ$, $9,8^\circ$, $15,4^\circ$, và $20,0^\circ \pm 0,2\ 2\theta$, và phân tích nhiệt quét vi sai có khởi phát vào $179^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ và đỉnh nhiệt là $181^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$.

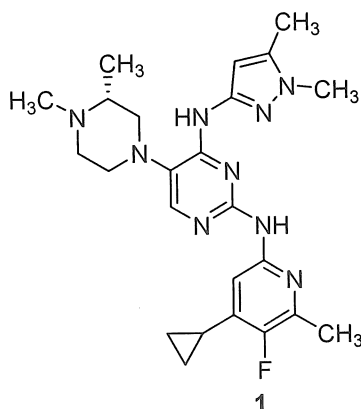
2. Dạng tinh thể II của hợp chất triaminopyrimidine 1,



được đặc trưng thêm bởi mẫu nhiễu xạ bột có các đỉnh biểu thị theo độ 2θ ở $13,8^\circ$, $21,9^\circ$, và $23,7^\circ \pm 0,2\ 2\theta$; hoặc bởi mẫu nhiễu xạ bột có các đỉnh biểu thị theo độ 2θ ở $8,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,8^\circ$, $21,9^\circ$, và $23,7^\circ \pm 0,2\ 2\theta$; hoặc bởi mẫu nhiễu xạ bột có các đỉnh biểu thị theo độ 2θ ở $13,8^\circ$, $21,9^\circ$, và $23,7^\circ \pm 0,2\ 2\theta$, và phân tích nhiệt quét vi sai khởi phát ở $161^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ và đỉnh nhiệt ở $163^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$; hoặc bởi mẫu nhiễu xạ bột có các đỉnh biểu thị theo độ 2θ ở $8,3^\circ$, $12,1^\circ$, $13,8^\circ$, $21,9^\circ$, và $23,7^\circ \pm 0,2\ 2\theta$, và

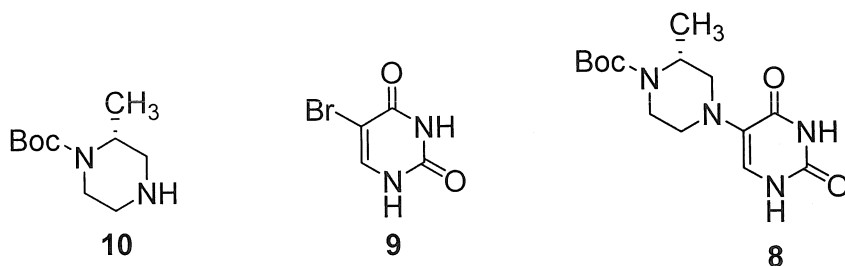
phân tích nhiệt quét vi sai có một lần khởi phát ở $161^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ và đỉnh nhiệt ở $163^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, và lần khởi phát thứ hai ở $179^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$, và đỉnh nhiệt thứ hai ở $181^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

3. Quy trình điều chế dạng tinh thể I của hợp chất triaminopyrimidine 1 theo điểm 1, hoặc dạng tinh thể II của hợp chất triaminopyrimidine 1 theo điểm 2,

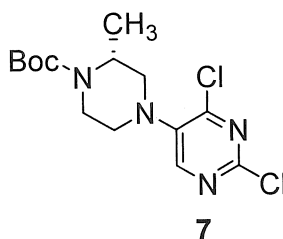


quy trình bao gồm:

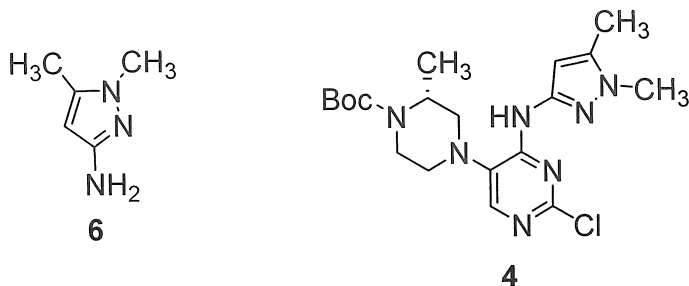
(a) cho hợp chất 10 phản ứng với hợp chất 9 trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 8;



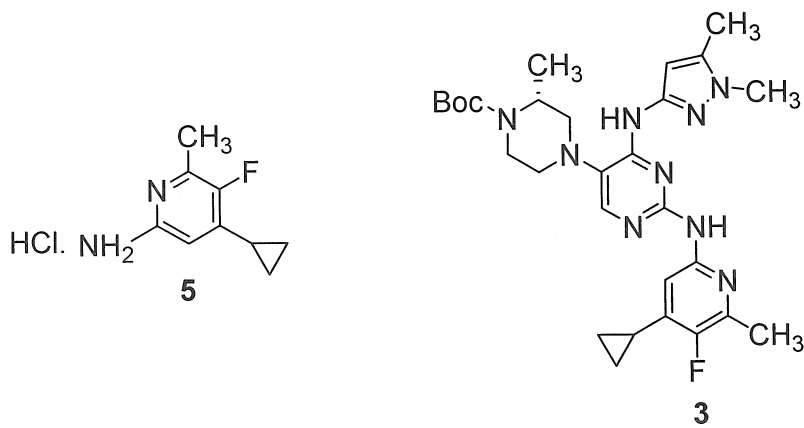
(b) cho hợp chất 8 phản ứng với chất khử trùng bằng clo trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 7;



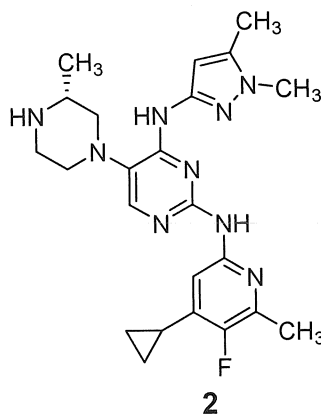
(c) cho hợp chất 7 phản ứng với hợp chất 6 trong một hoặc nhiều dung môi với sự có mặt của một hoặc nhiều bazơ để thu được hợp chất 4;



(d) cho hợp chất 4 phản ứng với hợp chất 5 hoặc hydrat của chúng trong một hoặc nhiều dung môi với sự có mặt của một hoặc nhiều bazơ để thu được hợp chất 3 hoặc dung dịch của chúng;



(e) cho hợp chất 3 hoặc dung dịch của chúng phản ứng với một hoặc nhiều axit trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 2 không có bazơ;



trong đó một hoặc nhiều dung môi được chọn từ metanol, etanol, isopropanol, butanol, axeton, metyl etyl xeton, metyl isobutyl xeton, isopropyl axetat, butyl axetat, dimetylfocmamt, dimetylacetamid, dimetylsulfoxide, axetonitrile và nước, hoặc hỗn hợp của chúng; và một hoặc nhiều axit được chọn

từ axit clohydric, axit hydrobromic, axit axetic, axit photphoric và axit trifluoroaxetic;

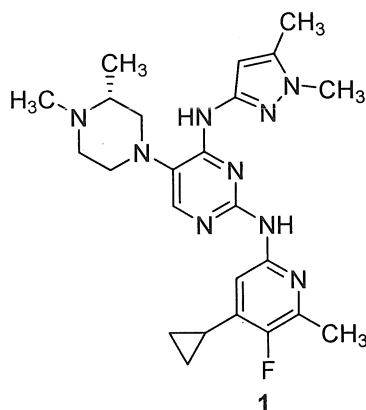
(f) cho hợp chất 2 không có bazơ phản ứng với chất metyl hóa trong một hoặc nhiều dung môi để thu được hợp chất 1; và

(g) kết tinh hợp chất 1 trong acetonitril để thu được dạng tinh thể I của hợp chất triaminopyrimidine 1 theo điểm 1, hoặc kết tinh hợp chất 1 trong hỗn hợp của acetonitril và nước để thu được dạng tinh thể II của hợp chất triaminopyrimidine 1 theo điểm 2;

trong đó một hoặc nhiều bazơ ở các bước (c) và (d), độc lập với nhau, được chọn từ natri hydroxit, kali hydroxit, liti hydroxit, bari hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, bari cacbonat, xêxi cacbonat, natri bicacbonat, kali bicacbonat, pyridine, piperidine, morpholine, TEA, DIPEA, DBU, STB, PTB, hoặc DABCO.

4. Quy trình theo điểm 3, trong đó chất clo hóa ở bước (b) được chọn từ photpho oxyclorea, photpho pentaclorua, photpho triclơua và thionyl clorua.

5. Quy trình điều chế dạng tinh thể I của hợp chất triaminopyrimidine 1,



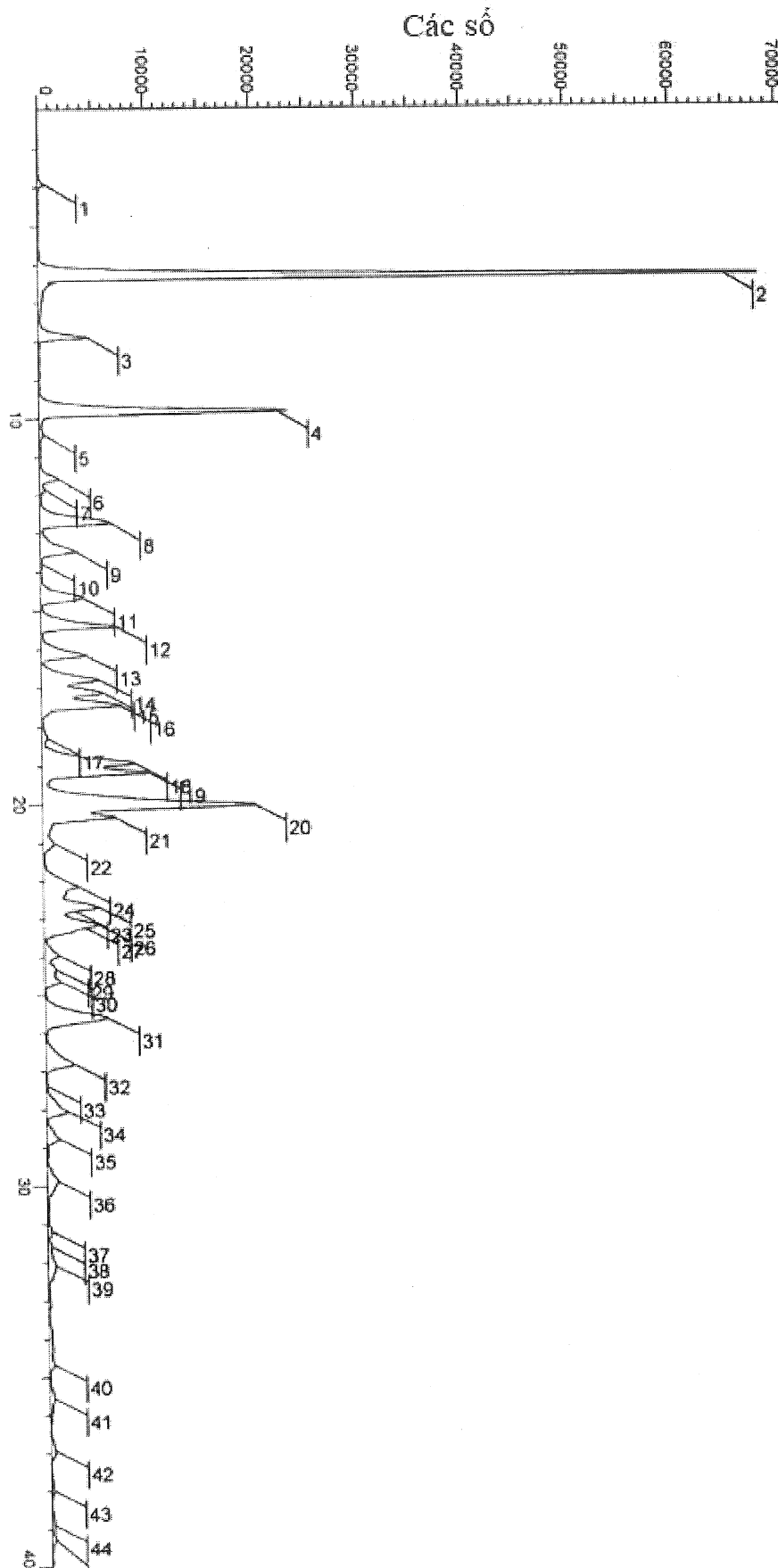
quy trình bao gồm sự kết tinh hợp chất 1 trong axetonitrile, trong đó dạng tinh thể I của hợp chất triaminopyrimidine 1 như được định nghĩa theo điểm 1.

6. Chế phẩm dược phẩm bao gồm hợp chất triaminopyrimidine 1 dạng tinh thể, và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng và tá dược được chấp nhận về mặt dược phẩm, trong đó hợp chất triaminopyrimidine 1 dạng tinh thể là dạng tinh thể

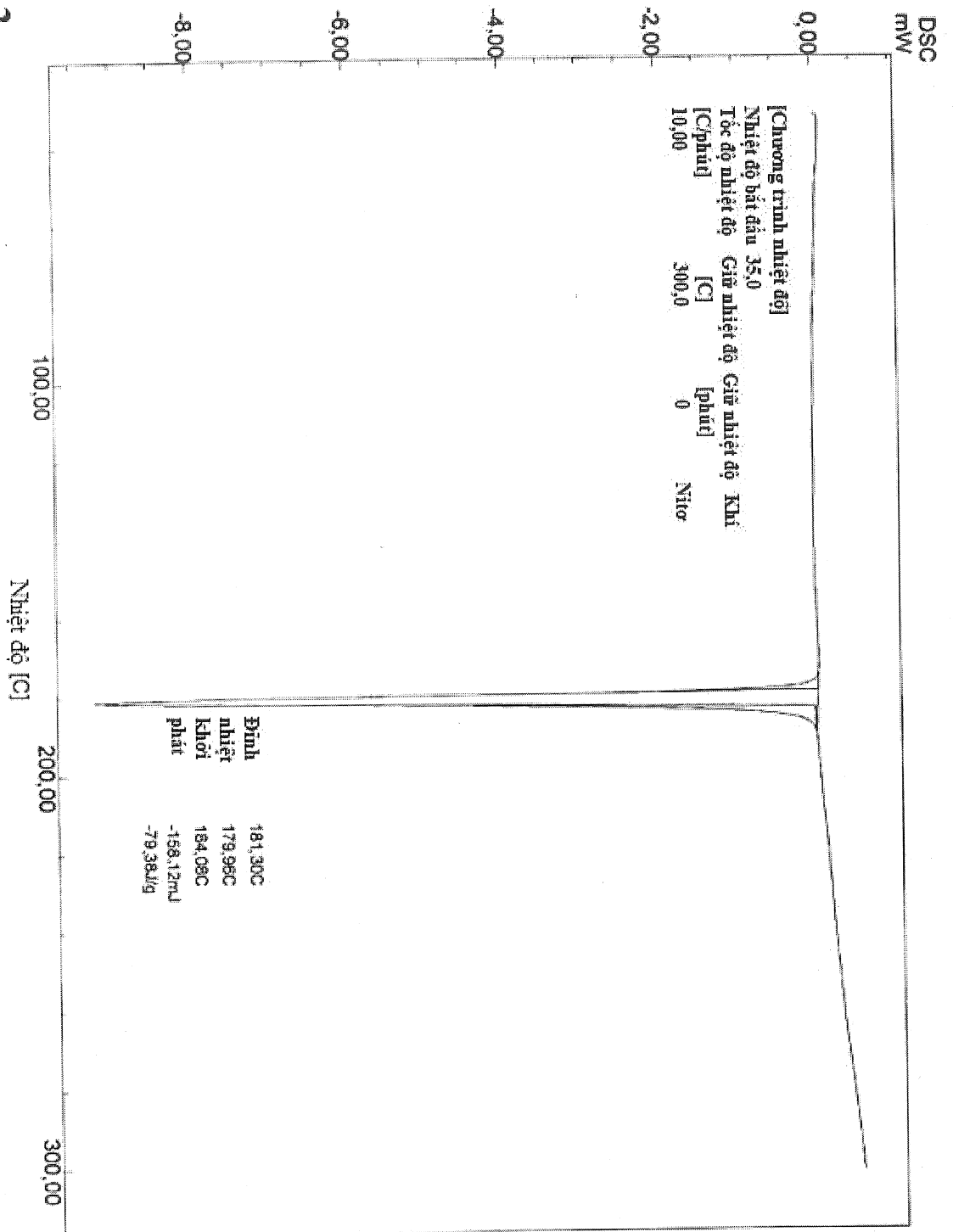
I của hợp chất triaminopyrimidine 1 như được định nghĩa theo điểm 1, hoặc dạng tinh thể II của hợp chất triaminopyrimidine 1 như được định nghĩa theo điểm 2.

7. Chế phẩm dược phẩm bao gồm hợp chất triaminopyrimidine 1 dạng tinh thể, có độ tinh khiết là 98% hoặc cao hơn, theo tỉ lệ phần trăm diện tích HPLC, và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng và tá dược được chấp nhận về mặt dược phẩm, trong đó hợp chất triaminopyrimidine 1 dạng tinh thể là dạng tinh thể I của hợp chất triaminopyrimidine 1 như được định nghĩa theo điểm 1, hoặc dạng tinh thể II của hợp chất triaminopyrimidine 1 như được định nghĩa theo điểm 2.

8. Quy trình điều chế dạng tinh thể II của hợp chất triaminopyrimidine 1, quy trình bao gồm kết tinh hợp chất 1 trong hỗn hợp của axetonitrile và nước, trong đó dạng tinh thể II của hợp chất triaminopyrimidine 1 được định nghĩa theo điểm 2.

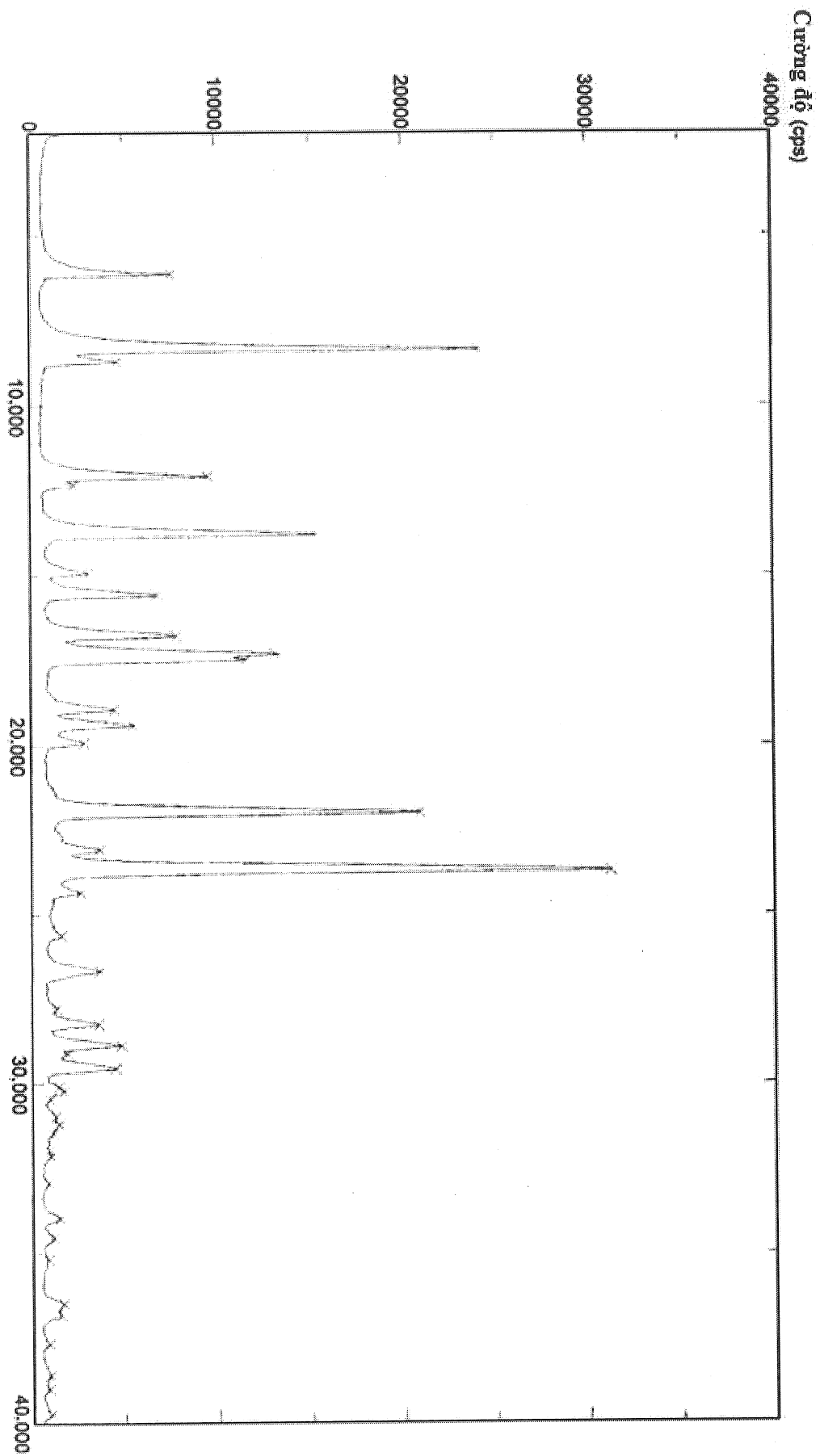


Hình 1

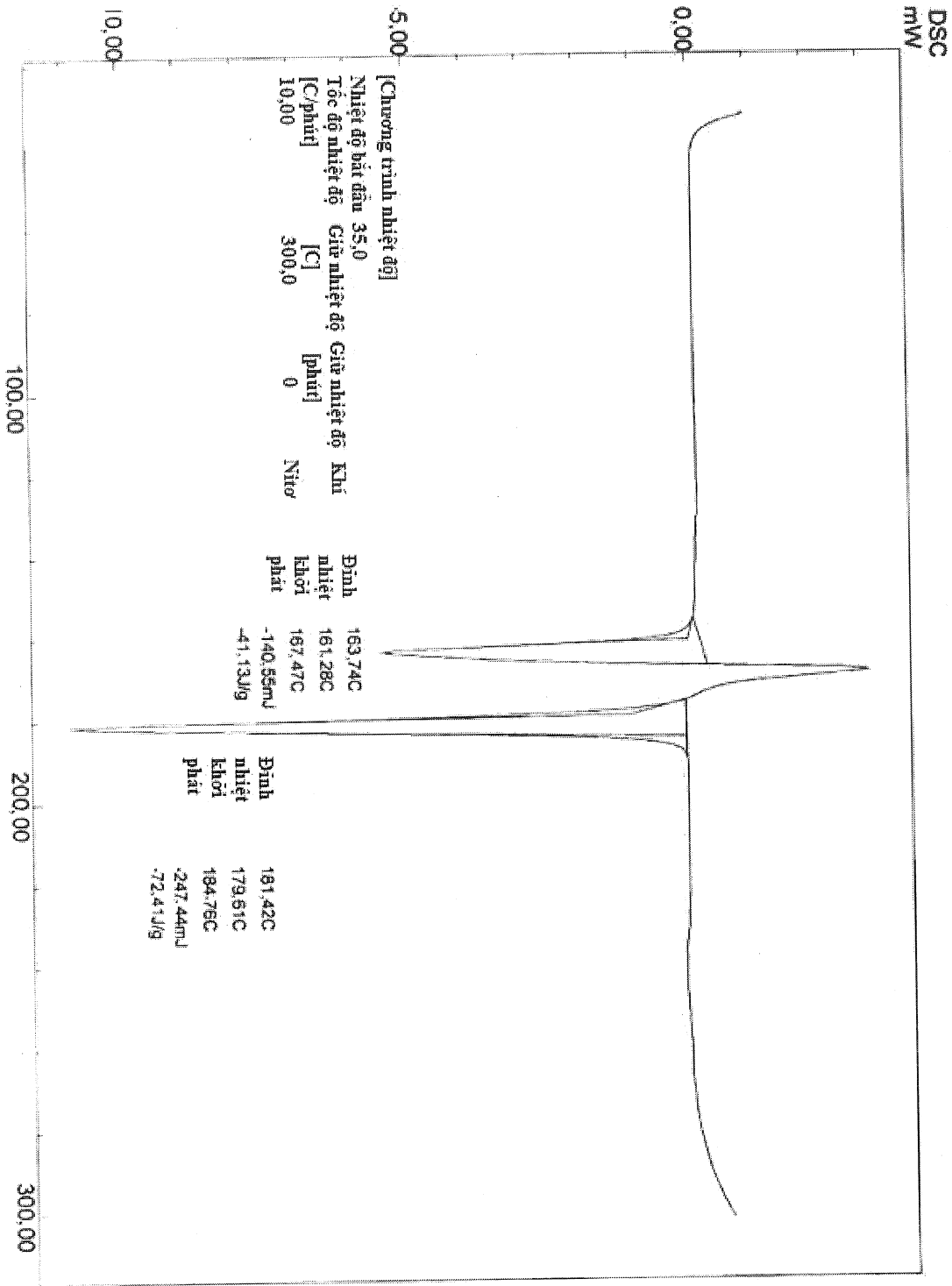


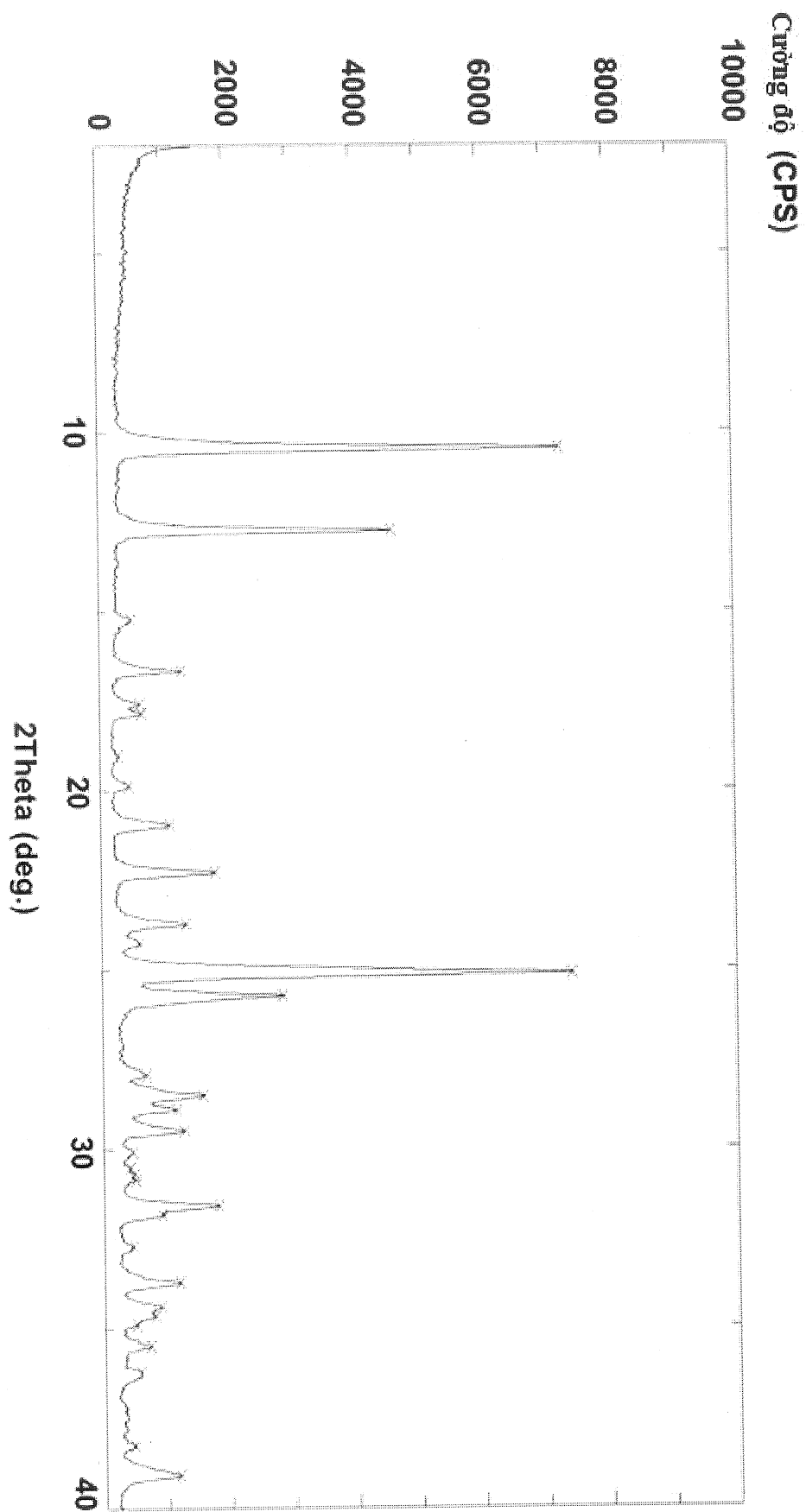
Hình 2

Hình 3

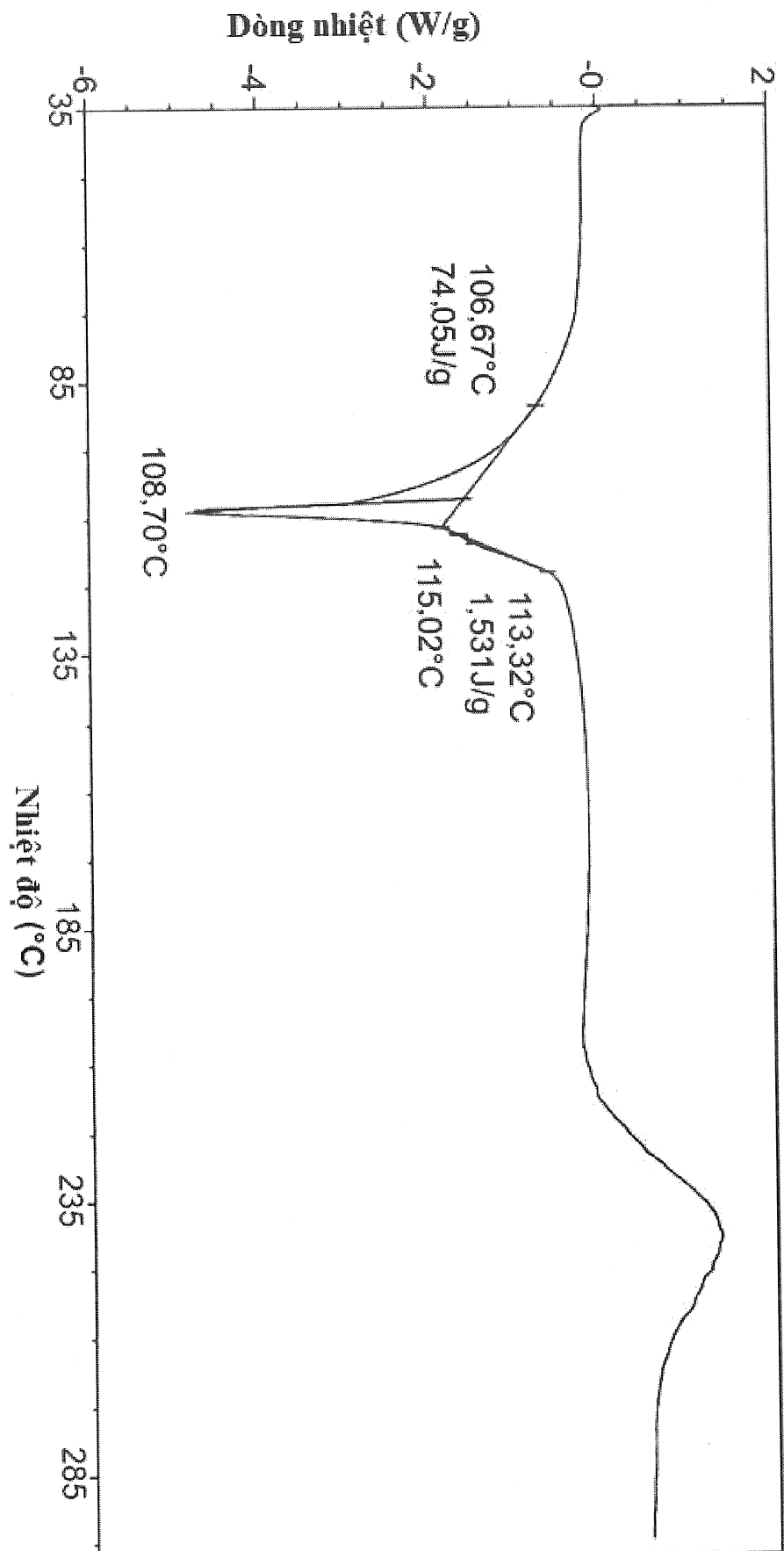


Hình 4



Hình 5

Hình 6



Hình 7

