



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

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

(11)   
**1-0021396**

(51)<sup>7</sup> **C07D 487/00**

(13) **B**

---

|      |                                                                                                     |            |            |               |            |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2015-00813                                                                                        | (22)       | 11.09.2013 |               |            |
| (86) | PCT/US2013/059108                                                                                   | 11.09.2013 | (87)       | WO2014/043148 | 20.03.2014 |
| (30) | 61/701,242                                                                                          | 14.09.2012 | US         |               |            |
| (45) | 25.07.2019                                                                                          | 376        | (43)       | 25.06.2015    | 327        |
| (73) | DOW AGROSCIENCES LLC (US)<br>9330 Zionsville Road, Indianapolis, IN 46268, United States of America |            |            |               |            |
| (72) | BLAND, Douglas C. (US), HAMILTON, Christopher T. (US)                                               |            |            |               |            |
| (74) | Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)                                             |            |            |               |            |

---

(54) **QUY TRÌNH CẢI TIẾN ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT 2-AMINO-5,8-DIMETOXY[1,2,4]TRIAZOLO[1,5-C]PYRIMIDIN TỪ 4-AMINO-2,5-DIMETOXYPYRIMIDIN**

(57) Sáng chế đề cập tới quy trình điều chế hợp chất 2-amino-5,8-đialkoxy[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin từ 4-amino-2,5-đialkoxypyrimidin trong đó phản ứng tạo ra sản phẩm phụ dạng khí được kiểm soát bằng cách bổ sung liên tục hydroxylamin với vai trò là bazơ tự do.

### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

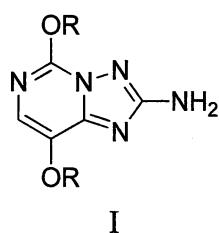
Sáng chế đề cập tới quy trình cải tiến để điều chế hợp chất 2-amino-5,8-dimethoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin từ 4-amino-2,5-dimethoxypyrimidin.

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Patent Mỹ số 8,143,395 B2 mô tả phương pháp sản xuất một số 2-amino-5,8-dialkoxyl[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin nhất định mà không dùng hydrazin và xyanogen halua. Trong quy trình này, 4-amino-2,5-dialkoxypyrimidin được cho phản ứng với, ví dụ, etoxy carbonyl-isothioxyanat ( $S=C=N-CO_2Et$ ) trong dung môi không proton phân cực để tạo ra etyl [(2,5-dialkoxypyrimidin-4-yl)amino]carbonothioylcarbamate, tiếp đó cho phản ứng với muối hydroxylamin khi có mặt bazơ để tạo ra etyl [(2,5-dialkoxypyrimidin-4-yl)amino](-hydroxyimin)methylcarbamate. Khi gia nhiệt, chất trung gian này tạo vòng thông qua một dãy các phản ứng để tạo ra 2-amino-5,8-dialkoxyl[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin mong muốn. Trong khi quy trình đã mô tả trong Patent Mỹ số 8,143,395 B2 loại trừ được nhu cầu đối với hydrazin và xyanogen halua, thì nó lại làm phát sinh vấn đề khác khi tạo ra một số chất tương đương dưới dạng các sản phẩm phụ dạng khí. Do đó, mong muốn có được quy trình hợp lý và an toàn hơn để điều chế các hợp chất 2-amino-5,8-dialkoxyl[1,2,4]-triazolo[1,5-*c*]pyrimidin.

### Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình cải tiến để điều chế 2-amino-5,8-dimethoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin từ 4-amino-2,5-dimethoxypyrimidin. Trong một số phương án, 2-amino-5,8-dialkoxyl[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin có công thức (I),

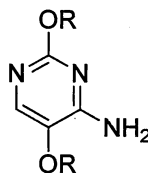


trong đó

R là C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl

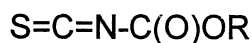
được điều chế bằng quy trình bao gồm các bước:

i) cho 4-amino-2,5-đialkoxypyrimidin có công thức



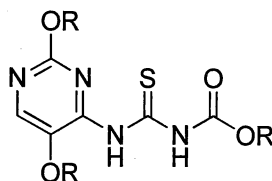
trong đó R là như được xác định trên đây

phản ứng với C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy carbonylthioxyanat có công thức



trong đó R là như được xác định trên đây,

trong dung môi không proton phân cực hoặc không phân cực ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 110°C để tạo ra [(2,5-đialkoxypyrimidin-4-yl)amino]carbonothioylcarbamate có công thức



trong đó R là như được xác định trên đây; và

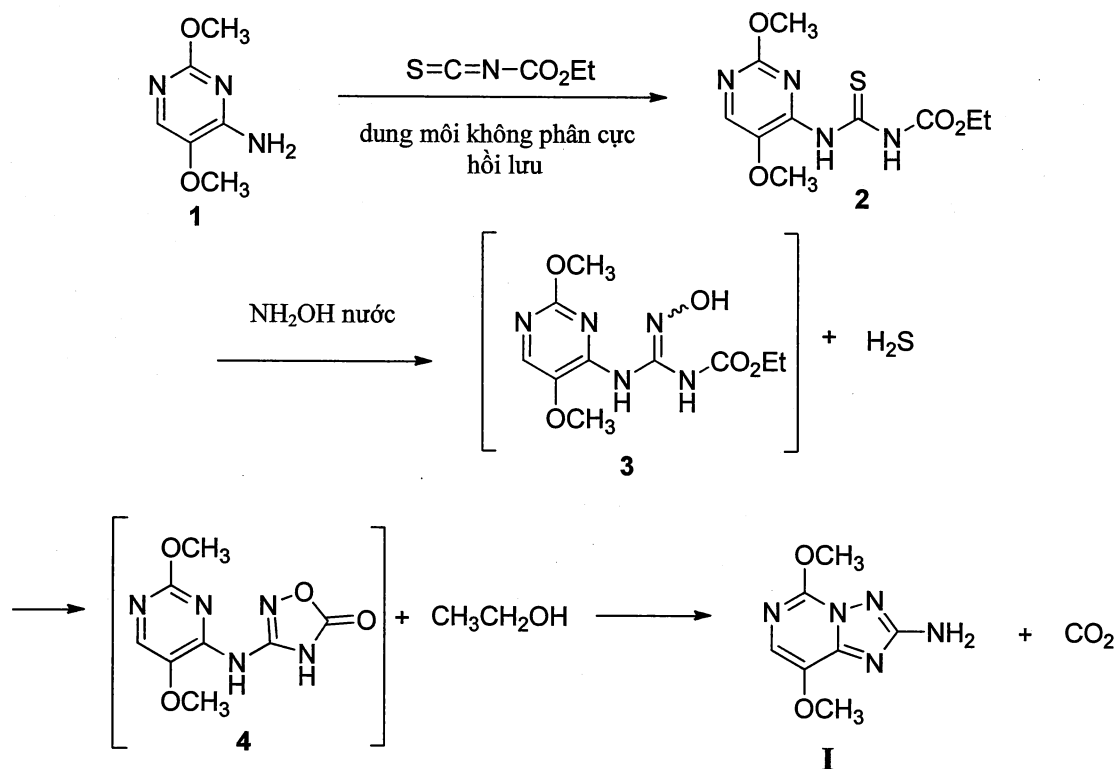
ii) liên tục bổ sung dung dịch nước chứa hydroxylamin vào [(2,5-đialkoxypyrimidin-4-yl)amino]carbono-thioylcarbamate trong dung môi không proton phân cực hoặc không phân cực ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 110°C để tạo ra 2-amino-5,8-đialkoxy[1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin.

### Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Thuật ngữ alkyl và các thuật ngữ dẫn xuất như alkoxy, được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ các nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các nhóm alkyl thường là methyl, ethyl,

propyl, 1-metyletyl, butyl, 1,1-đimetyletyl và 1-metylpropyl. Metyl và etyl thường được ưu tiên.

Sáng chế đề cập tới quy trình cải tiến để điều chế 2-amino-5,8-đialkoxy[1,2,4]-triazolo[1,5-*c*]pyrimidin từ 4-amino-2,5-đialkoxypyrimidin. Quy trình này là đặc biệt hữu ích để điều chế 2-amino-5,8-đimetoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]-pyrimidin từ 4-amino-2,5-đimetoxyypyrimidin.



Theo quy trình trong Patent Mỹ số 8,143,395 B2 ở bước thứ nhất của phản ứng, alkoxy carbonylthioxyanat cần phải được bổ sung vào 4-amino-2,5-đialkoxypyrimidin trong dung môi không proton phân cực, tốt hơn là axetonitril hoặc etyl axetat, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng. Còn theo sáng chế này thì phản ứng của alkoxy carbonylthioxyanat không cần tiến hành ở nhiệt độ bằng hoặc dưới nhiệt độ trong phòng và dung môi không proton không phân cực như toluen cũng có tác dụng tốt như dung môi không proton phân cực và còn có lợi về mặt thu hồi và tái sử dụng.

Tương tự, Patent Mỹ số 8,143,395 B2 khuyến cáo sử dụng ít nhất một đương lượng hydroxylamin, tốt hơn là ở dạng muối, với bazơ (thường lên tới 4 đương lượng của mỗi muối hydroxylamin và bazơ) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 35°C, tốt hơn là ở nhiệt độ

trong phòng. Việc sử dụng muối hydroxylamin cùng với bazơ gợi ý rằng cần phải nạp trước toàn bộ lượng chất phản ứng hydroxylamin. Nhiệt độ thấp là cần thiết để kiểm soát quá trình giải phóng sản phẩm phụ dạng khí tạo ra trong các tầng phản ứng tạo vòng. Bằng cách bổ sung liên tục dung dịch nước chứa hydroxylamin ở dạng bazơ tự do, có thể sử dụng nhiệt độ cao hơn nằm trong khoảng từ 60°C đến 110°C một cách an toàn và làm giảm mức giải phóng sản phẩm phụ dạng khí bằng cách bổ sung có kiểm soát hydroxylamin.

Dung môi không proton phân cực hoặc không phân cực bao gồm cả hydrocacbon thơm và béo lẫn hydrocacbon được halogen hóa, este, nitril và amit.

Bước thứ nhất (i) theo sáng chế liên quan tới quá trình chuyển hóa 4-amino-2,5-đialkoxypyrimidin thành [(2,5-đialkoxypyrimidin-4-yl)amino]carbonothioylcarbamat. Bước này được tiến hành bằng cách sử dụng ít nhất một đương lượng và tốt hơn là lượng dư nhỏ của C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy carbonylthioxyanat trong dung môi không proton phân cực hoặc không phân cực. Theo các phương án nhất định, dung môi không proton phân cực hoặc không phân cực là axetonitril, etyl axetat hoặc toluen. Alkoxy carbonylthioxyanat được bổ sung ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ xung quanh đến 110°C; tiếp đó, hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 110°C. Theo các phương án nhất định, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu của dung môi. Theo các phương án nhất định, nhiệt độ này ít nhất bằng 60°C, ít nhất bằng 70°C, ít nhất bằng 80°C, ít nhất bằng 90°C, hoặc ít nhất bằng 100°C. Sản phẩm có thể được tách ra bằng các kỹ thuật thông thường, như bằng cách lọc chất kết tủa hoặc kết tinh, nhưng thường được sử dụng nguyên dạng ở bước tiếp theo.

Theo các phương án nhất định, 4-amino-2,5-đialkoxypyrimidin được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong dung môi không proton phân cực hoặc không phân cực và tiếp đó được cho phản ứng với lượng thích hợp của C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy carbonylthioxyanat. Sau khi gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu, hỗn hợp phản ứng có thể được làm mát để bảo quản hoặc sử dụng ngay ở bước (ii).

Bước thứ hai (ii) theo sáng chế liên quan tới quá trình chuyển hóa [(2,5-đialkoxypyrimidin-4-yl)amino]carbonothioylcarbamat thành 2-amino-5,8-đimetoxy[1,2,4]-triazolo[1,5-c]pyrimidin. Bước này được tiến hành bằng cách sử dụng ít nhất một đương lượng, và theo các phương án nhất định, lượng dư nhỏ của hydroxylamin ở dạng bazơ tự do. Dung dịch nước chứa hydroxylamin được bổ sung liên tục vào hỗn hợp [(2,5-

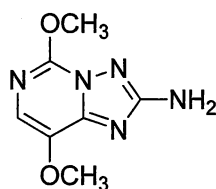
đialkoxypyrimidin-4-yl)amino]carbonothioyl-carbamát trong dung môi không proton phân cực hoặc không phân cực từ bước (i) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 110°C với tốc độ đủ chậm để xử lý an toàn quá trình giải phóng sản phẩm phụ dạng khí tạo ra trong tầng phản ứng tạo vòng tạo ra 2-amino-5,8-đialkoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin. Theo các phương án nhất định, nhiệt độ ít nhất bằng 60°C, ít nhất bằng 70°C, ít nhất bằng 80°C, ít nhất bằng 90°C, hoặc ít nhất bằng 100°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và có thể tùy ý được cho phản ứng với natri sulfit làm chất khử mùi. Trong một số phương án, sản phẩm được tách ra bằng các kỹ thuật thông thường, như gom lại bằng cách lọc và làm khô.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương án đã nêu và các ví dụ dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không giới hạn phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ. Các phương án, cách sử dụng khác, hoặc dạng kết hợp liên quan tới các chế phẩm đã nêu trong bản mô tả là hiển nhiên đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này mà không nằm ngoài ý tưởng và phạm vi của đối tượng cần bảo hộ của sáng chế.

Toàn bộ các chất phản ứng đã nêu là có thể mua được trên thị trường và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 1. Điều chế 2-amino-5,8-đimetoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin (Ia)



Ia

Bổ sung liên tiếp 19,4 gam (g; 0,125 mol) 4-amino-2,5-đimetoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin, tiếp đó 151 g (1,717 mol) etyl axetat vào bình hai vỏ dung tích 700 mili lít (mL) có lắp thiết bị khuấy cơ học, bộ dò kép pH/nhiệt độ, đầu vào nitơ, và bình ngưng hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu (~80°C) và tiếp đó 18,7 g (0,143 mol) etoxy carbonyl-isothioxyanat được bổ sung liên tục qua phễu bổ sung trong thời gian 22 phút. Phễu bổ sung được rửa bằng 1,8 g etyl axetat và tiếp đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 9 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 25°C và để yên qua đêm. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C và tiếp đó 100 g (5,500 mol) nước khử ion được bổ sung vào hỗn

hợp. Sau khi gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu ( $\sim 71^{\circ}\text{C}$ ), 9,4 g (0,142 mol) 50 phần trăm khối lượng (% khối lượng) dung dịch nước hydroxylamin được bổ sung liên tục trong thời gian 1 giờ. Trong quá trình bổ sung amin, Giá trị pH của phản ứng nằm trong khoảng từ 4,00 đến 6,60. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được gia nhiệt thêm 3 giờ nữa, trong thời gian đó Giá trị pH của phản ứng đương nhiên nhỏ hơn 6,30. Bổ sung dung dịch chứa 4,5 g (0,036 mol) natri sulfit trong 20 g (1,110 mol) nước khử ion vào hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 8 phút. Giá trị pH của phản ứng nằm trong khoảng từ 6,30 đến 7,44 trong khi bổ sung sulfit. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được làm mát đến nhiệt độ xung quanh và để yên qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc hút qua phễu thủy tinh xốp thô cỡ trung bình (thời gian lọc nhỏ hơn 2,0 phút), và tiếp đó bình phản ứng được rửa bằng 150 g nước khử ion và nước rửa này được sử dụng để rửa bánh sản phẩm đã tách. Việc rửa thay thế cuối cùng bằng 30 g nước khử ion mới được thực hiện và sản phẩm được làm khô một phần bằng cách hút trong 3,5 giờ để tạo ra 18,01 g 2-amino-5,8-đimethoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin ở dạng bánh ướt màu kem sáng. Phân tích NMR (sử dụng benzyl axetat làm chất chuẩn nội) cho thấy độ tinh khiết bằng 91,6% tương ứng với hiệu suất 67,5%.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  3,89 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 6,27 (br s, 2H), 7,47 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$  55,37, 57,03, 123,06, 138,59, 143,72, 148,49, 166,01.

Ví dụ 2. Điều chế 2-amino-5,8-đimethoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin (Ia)

Bổ sung liên tiếp 19,4 g (0,125 mol) 4-amino-2,5-đimethoxypyrimidin, tiếp đó là 151 g (1,717 mol) ethyl axetat vào bình hai vỏ dung tích 700mL có lắp thiết bị khuấy cơ học, bộ dò kép pH/nhiệt độ, đầu vào nitơ, và bình ngưng hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu ( $\sim 80^{\circ}\text{C}$ ) và tiếp đó, 18,7 g (0,143 mol) etoxy carbonylthioxyanat được bổ sung liên tục qua phễu bổ sung trong thời gian 8 phút. Phễu bổ sung được rửa bằng 1,8 g ethyl axetat và tiếp đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 9 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến  $25^{\circ}\text{C}$  và để yên qua đêm. Hỗn hợp được gia nhiệt tới  $60^{\circ}\text{C}$  và tiếp đó 100 g (5,50 mol) nước khử ion được bổ sung vào hỗn hợp này. Sau khi gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu ( $\sim 71^{\circ}\text{C}$ ), 9,4 g (0,142 mol) dung dịch nước hydroxylamin 50% khối lượng được bổ sung liên tục trong thời gian 46 phút. Trong quá trình bổ sung amin, Giá trị pH của phản ứng tăng lên từ 4,20 đến 6,35. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được gia nhiệt thêm 3 giờ nữa, trong thời gian này Giá trị pH của phản ứng đương nhiên cần nhỏ hơn 6,30. Bổ sung dung dịch chứa 4,5 g (0,036 mol) natri sulfit trong 20 g (1,110 mol) nước khử ion vào hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 6 phút. Giá trị pH của phản ứng nằm trong khoảng từ

6,35 đến 7,51 trong khi bổ sung sulfit. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được làm mát đến 18°C và khuấy thêm 30 phút ở nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được lọc hút qua phễu thủy tinh xốp thô cỡ trung bình (thời gian lọc nhỏ hơn 2,0 phút), và tiếp đó bình phản ứng được rửa bằng 30 g nước khử ion và nước rửa này được sử dụng để rửa bánh sản phẩm đã tách. Việc rửa thay thế cuối cùng bằng 30 g nước khử ion mới được thực hiện và sản phẩm được làm khô một phần bằng cách hút trong 30 phút và tiếp đó làm khô qua đêm dưới dòng nitơ nhẹ để tạo ra 19,1 g 2-amino-5,8-đimetoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin ở dạng bánh ướt màu kem sáng. Phân tích NMR (sử dụng benzyl axetat làm chất chuẩn nội) cho thấy 2-amino-5,8-đimetoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin hoạt tính có độ tinh khiết 88,25% tương ứng với hiệu suất 69,1%.

### Ví dụ 3. Điều chế 2-amino-5,8-đimetoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin (Ia)

Bổ sung liên tiếp 19,4 g (0,125 mol) 4-amino-2,5-đimetoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin, tiếp đó là 151 g (1,639 mol) toluen vào bình hai vỏ dung tích 700mL có lắp thiết bị khuấy cơ học, bộ dò kép pH/nhiệt độ, đầu vào nitơ, và bình ngưng hồi lưu. Phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu nhẹ (~80°C) và tiếp đó 19,24 g (0,144 mol) etoxy carbonylisothioxyanat 98% được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu nhẹ (89°C) trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 26°C và để yên qua đêm. Hỗn hợp được gia nhiệt tới 60°C và tiếp đó 100 g (5,500 mol) nước khử ion được bổ sung vào hỗn hợp này. Sau khi gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu (~69°C), 9,6 g (0,145 mol) dung dịch nước hydroxylamin 50% khối lượng được bổ sung liên tục trong thời gian 1 giờ. Trong quá trình bổ sung amin, giá trị pH của phản ứng tăng từ 4,00 đến 6,67. Sau hoàn thành việc bổ sung hydroxylamin, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 77°C và tiếp đó được khuấy thêm 3 giờ nữa, trong thời gian này giá trị pH của phản ứng tự tăng lên 7,42. Bổ sung dung dịch chứa 4,5 g (0,036 mol) natri sulfit trong 20 g (1,110 mol) nước khử ion vào hỗn hợp phản ứng này trong thời gian một phút. Giá trị pH của phản ứng tăng từ 7,34 đến 7,81 trong khi bổ sung sulfit. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tiếp trong 1 giờ ở 77°C và tiếp đó làm mát đến nhiệt độ xung quanh và để yên qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được lọc hút qua phễu thủy tinh xốp thô cỡ trung bình (thời gian lọc là 43 phút), và tiếp đó bình phản ứng được rửa bằng 30 g nước khử ion và nước rửa này được sử dụng để rửa bánh sản phẩm đã tách. Việc rửa thay thế cuối cùng bằng 30 g nước khử ion mới được tiến hành và sản phẩm được làm khô để tạo ra 19,62g 2-amino-5,8-đimetoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin ở dạng rắn màu kem sáng. Phân tích NMR (sử dụng benzyl axetat làm chất chuẩn nội) cho thấy rằng 2-amino-5,8-



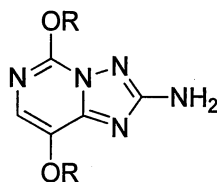
đimetoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin hoạt tính có độ tinh khiết bằng 83,3% tương ứng với hiệu suất 67,0%.

Ví dụ 4. Điều chế 2-amino-5,8-đimetoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin (Ia)

Bổ sung liên tiếp 27,9 g (0,180 mol) 4-amino-2,5-đimetoxypyrimidin, tiếp đó là 165,4 g (0,207 mol) dung dịch etoxy carbonylisothioxyanat 16,4% khối lượng trong toluen vào bình hai vỏ dung tích 700mL có lắp thiết bị khuấy cơ học, đầu dò pH/nhiệt độ kép, đầu vào nitơ, và bình ngưng hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu nhẹ (87°C) trong 7 giờ ở thời điểm mà phân tích sắc ký lỏng (LC) chỉ ra rằng 4-amino-2,5-đimetoxypyrimidin ban đầu chuyển hóa ~95%. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 27°C và để qua đêm. Hỗn hợp được gia nhiệt tới 40°C và tiếp đó, 114,2 g (6,34 mol) nước khử ion được bổ sung vào hỗn hợp. Sau khi gia nhiệt tới nhiệt độ hồi lưu (~68°C), 14,3 g (0,217 mol) dung dịch nước hydroxylamin 50% khối lượng được bổ sung liên tục trong thời gian 2 giờ 15 phút qua bơm nhu động. Trong quá trình bổ sung amin, giá trị pH của phản ứng tăng lên từ 4,44 đến 6,95. Sau khi bổ sung hoàn toàn hydroxylamin, đường điều khiển bơm được rửa kiểu tia nước bằng 4,8 g (0,266 mol) nước khử ion, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 81°C, và tiếp đó được khuấy thêm 3 giờ nữa, trong thời gian này giá trị pH của phản ứng tự tăng lên đến 7,40. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ xung quanh (26°C). Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được chuyển bằng cách hút vào bình đựng tạm thời. Lò phản ứng được rửa bằng hai phần nước 30g. Các nước rửa này được gộp với hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp đã gộp lại được lọc hút qua phễu lọc thô Bucher (thời gian lọc khoảng 30 giây), và dịch lọc được gom lại và được lọc lần thứ hai qua bánh lọc. Việc rửa bánh thay thế cuối cùng bằng ~40 g metanol được thực hiện và sản phẩm được sấy khô ở 60°C trong điều kiện chân không (~<10 mm Hg; 1333Pa) để tạo ra 25,37 g 2-amino-5,8-đimetoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin ở dạng rắn màu kem sáng. Phân tích NMR (sử dụng benzyl axetat làm chất chuẩn nội) cho thấy rằng 2-amino-5,8-đimetoxy[1,2,4]triazolo[1,5-*c*]pyrimidin hoạt tính có độ tinh khiết bằng 97,3% tương ứng với hiệu suất 70,4%.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

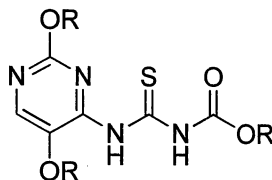
1. Quy trình điều chế hợp chất 2-amino-5,8-đialkoxy[1,2,4]triazolo[1,5-c]-pyrimidin có công thức (I):



I

trong đó R là C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl

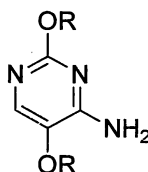
bao gồm bước bổ sung liên tục dung dịch nước chứa hydroxylamin ở dạng bazơ tự do vào [(2,5-đialkoxypyrimidin-4-yl)amino]carbono-thioylcarbamate có công thức sau:



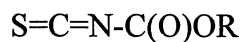
trong đó R là như được xác định trên đây

trong dung môi không proton phân cực hoặc không phân cực ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 110°C với tốc độ đủ chậm để xử lý quá trình giải phóng sản phẩm phụ dạng khí một cách an toàn.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó R là CH<sub>3</sub>.
3. Quy trình theo điểm 1, trong đó dung môi không proton là dung môi không phân cực.
4. Quy trình theo điểm 1, trong đó dung môi không proton là toluen.
5. Quy trình theo điểm 1, trong đó nhiệt độ ít nhất bằng 80°C.
6. Quy trình theo điểm 1, trong đó [(2,5-đialkoxypyrimidin-4-yl)amino]carbonothioylcarbamate được tạo ra bằng cách cho 4-amino-2,5-đialkoxypyrimidin có công thức



trong đó R là như được xác định trên đây  
phản ứng với C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy carbonylisothioxyanat có công thức



trong đó R là như được xác định trên đây,  
trong dung môi không proton phân cực hoặc không phân cực ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 110°C.

7. Quy trình theo điểm 6, trong đó R là CH<sub>3</sub>.
8. Quy trình theo điểm 6, trong đó dung môi không proton là dung môi không phân cực.
9. Quy trình theo điểm 6, trong đó dung môi không proton là toluen.
10. Quy trình theo điểm 6, trong đó nhiệt độ ở các bước (i) và (ii) ít nhất bằng 60°C.
11. Quy trình theo điểm 6, trong đó nhiệt độ ở các bước (i) và (ii) ít nhất bằng 80°C.