



(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)



1-0025482

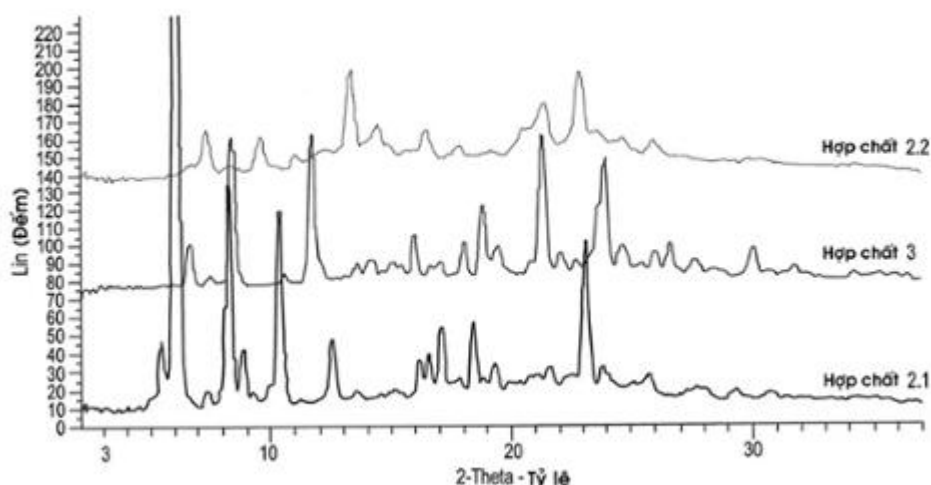
(51)⁷ A61K 31/497; C07D 401/14; A61K
31/506

(13) B

- (21) 1-2015-03260 (22) 06/03/2014
(86) PCT/US2014/021130 06/03/2014 (87) WO 2014/138368 A1 12/09/2014
(30) 61/773,706 06/03/2013 US; 61/776,260 11/03/2013 US; 61/784,909 14/03/2013 US
(45) 25/09/2020 390 (43) 25/02/2016 335A
(73) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE
(72) HICKEY, Magali, B. (US); HORNS, Stefan (CH); LOCHNER, Susanne (DE);
CONZA, Matteo (CH).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HEMITARTRAT TETRAHYDRAT CỦA HỢP CHẤT [5-(4,6-DIMETYL-1H-BENZOIMIDAZOL-2-YL)-4-METYL-PYRIMIDIN-2-YL]-[3-(1-METYL-PIPERIDIN-4-YL)-PROPYL]-AMIN VÀ DƯỢC PHẨM BAO GỒM HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất benzoimidazol-2-yl pyrimidin, các phương pháp tinh chế hợp chất này, và các dược phẩm dùng để điều trị các tình trạng bệnh, các rối loạn, và các tình trạng bệnh qua trung gian hoạt tính thụ thể H₄ bao gồm các bệnh dị ứng, hen suyễn, các bệnh tự miễn dịch, và bệnh ngứa.



Lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến các hợp chất benzoimidazol-2-yl pyrimidin nhất định, các phương pháp tinh chế các hợp chất này, các dược phẩm chứa các hợp chất này, các phương pháp điều chế các hợp chất này cho việc điều trị các tình trạng bệnh, các rối loạn, và các tình trạng bệnh qua trung gian bởi hoạt tính thụ thể histamin H₄.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể histamin H₄ (H₄R) là một trong số các thụ thể xác định cho histamin (để đánh giá, xem: Fung-Leung, W.-P., và cộng sự, *Curr. Opin. Invest. Drugs* 2004, 5(11), 1174-1183; de Esch, I.J.P., và cộng sự, *Trends Pharmacol. Sci.* 2005, 26(9), 462-469). Thụ thể được tìm thấy trong tủy xương và lá lách và xuất hiện trên các bạch cầu ưa eosin, các bạch cầu ưa bazơ, các dưỡng bào (Liu, C., và cộng sự, *Mol. Pharmacol.* 2001, 59(3), 420-426; Morse, K.L., và cộng sự, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 296(3), 1058-1066; Hofstra, C.L., và cộng sự, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 305(3), 1212-1221; Lippert, U., và cộng sự, *J. Invest. Dermatol.* 2004, 123(1), 116-123; Voehringer, D., và cộng sự, *Immunity* 2004, 20(3), 267-277), các tế bào hình T CD8⁺ (Gantner, F., và cộng sự, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002, 303(1), 300-307), các tế bào tua, và các tế bào hoạt dịch ở người từ các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp (Ikawa, Y., và cộng sự, *Biol. Pharm. Bull.* 2005, 28(10), 2016-2018). Tuy nhiên, biểu hiện ở các bạch cầu trung tính và các bạch cầu đơn nhân ít được xác định rõ (Ling, P., và cộng sự, *Br. J. Pharmacol.* 2004, 142(1), 161-171). Biểu hiện thụ thể được kiểm soát ít nhất một phần bởi các kích thích viêm khác nhau (Coge, F., và cộng sự, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001, 284(2), 301-309; Morse, và cộng sự, 2001), vì vậy việc hỗ trợ mà sự hoạt hóa thụ thể H₄ ảnh hưởng các phản ứng viêm. Do biểu hiện ưu tiên của thụ thể trên các tế bào hệ miễn dịch, thụ thể H₄ có liên quan chặt chẽ với các chức năng điều tiết của histamin trong phản ứng miễn dịch.

Hoạt động sinh học của histamin trong trường hợp các bệnh tự miễn dịch và miễn dịch có liên quan chặt chẽ với phản ứng dị ứng và ảnh hưởng có hại của nó, như viêm. Các trường hợp gây ra phản ứng viêm bao gồm sự kích thích vật lý (bao gồm chấn thương), sự kích thích hóa học, nhiễm trùng, và sự xâm chiếm bởi vật thể lạ. Phản ứng viêm được đặc trưng bởi triệu chứng đau, nhiệt độ tăng lên, mẩn đỏ, sưng, chức năng suy giảm, hoặc sự kết hợp của các triệu chứng này.

Sự mất hạt dưỡng bào (xuất bào) giải phóng histamin và dẫn đến phản ứng viêm mà có thể có triệu chứng ban đầu bằng phản ứng nổi mề đay và ban đỏ được điều biến bởi histamin. Một loạt các kích thích miễn dịch (ví dụ, các chất gây dị ứng hoặc các kháng thể) và kích thích không miễn dịch (ví dụ, hóa chất) có thể gây hoạt hóa, tuyển chọn, và sự mất hạt của các dưỡng bào. Sự hoạt hóa dưỡng bào khởi tạo các phản ứng viêm dị ứng, mà do đó gây ra việc tuyển chọn các tế bào phản ứng khác góp phần bổ sung vào phản ứng viêm. Đã chứng minh được rằng histamin gây ra việc hóa hướng động của các dưỡng bào chuột (Hofstra, và cộng sự, 2003). Hoá hướng không xuất hiện bằng cách sử dụng dưỡng bào có nguồn gốc từ chuột được loại bỏ thụ thể H_4 . Hơn nữa, phản ứng bị khóa bởi chất đối kháng đặc hiệu H_4 , mà còn bởi các chất đối kháng thụ thể H_1 , H_2 hoặc H_3 (Hofstra, và cộng sự, 2003; Thurmond, R.L., và cộng sự, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004, 309(1), 404-413). Sự di chuyển *in vivo* của các dưỡng bào đến histamin cũng được nghiên cứu và cho thấy là có sự phụ thuộc thụ thể H_4 (Thurmond, và cộng sự, 2004). Sự di chuyển của các dưỡng bào có thể đóng một vai trò trong viêm mũi dị ứng và dị ứng mà làm tăng số lượng dưỡng bào được tìm thấy (Kirby, JG, và cộng sự, *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987, 136(2), 379-383; Crimi, E., và cộng sự, *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991, 144(6), 1282-1286; Amin, K., và cộng sự, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2000, 162(6), 2295-2301; Gauvreau, G.M., và cộng sự, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2000, 161(5), 1473-1478; Kassel, O., và cộng sự, *Clin. Exp. Allergy* 2001, 31(9), 1432-1440). Ngoài ra, được biết rằng trong phản ứng với các chất gây dị ứng có sự phân phối lại của các dưỡng bào đến lớp lót biểu mô của niêm mạc mũi (Fokkens, WJ, và cộng sự, *Clin. Exp. Allergy* 1992, 22(7), 701-710; Slater, A., và cộng sự, *J. Laryngol. Otol.* 1996, 110, 929-933). Các kết quả này cho thấy rằng phản ứng theo hóa chất của các dưỡng bào được qua trung gian các thụ thể histamin H_4 .

Đã chứng minh được rằng các bạch cầu ưa eosin có thể hóa hướng về phía histamin (O'Reilly, M., và cộng sự, *J. Recept. Signal Transduction* 2002, 22(1-4), 431-448; Buckland, K.F., và cộng sự, *Br. J. Pharmacol.* 2003, 140(6), 1117-1127; Ling và cộng sự, 2004). Việc sử dụng các phối tử chọn lọc H₄, đã chứng minh được rằng hóa hướng động gây ra bởi histamin của các bạch cầu ưa eosin được trung gian thông qua thụ thể H₄ (Buckland, và cộng sự, 2003; Ling và cộng sự, 2004). Biểu hiện bề mặt tế bào của các phân tử bám dính CD11b/CD18 (LFA-1) và CD54 (ICAM-1) trên các bạch cầu ưa eosin tăng lên sau việc điều trị histamin (Ling, và cộng sự, 2004). Sự gia tăng này bị chặn bởi các chất đối kháng thụ thể H₄ mà không bởi các chất đối kháng thụ thể H₁, H₂, hoặc H₃.

H₄R cũng đóng một vai trò trong các tế bào tua và các tế bào hình T. Trong các tế bào tua được dẫn xuất từ bạch cầu đơn nhân, sự kích thích H₄R hạn chế sự sản xuất IL-12p70 và dẫn hóa hướng động qua trung gian histamin (Gutzmer, R., và cộng sự, *J. Immunol.* 2005, 174(9), 5224-5232). Vai trò cho thụ thể H₄ trong các tế bào hình T CD8⁺ cũng được ghi lại. Gantner, và cộng sự, (2002) thể hiện rằng cả hai thụ thể H₄ và H₂ kiểm soát sự giải phóng IL-16 được gây ra bởi histamin từ các tế bào hình T CD8⁺ của người. IL-16 được tìm thấy trong dịch phế quản của các bệnh hen kháng histamin hoặc dị ứng nguyên (Mashikian, V.M., và cộng sự, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998, 101 (6, phần 1), 786-792; Krug, N., và cộng sự, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2000, 162(1), 105-111) và được xem là quan trọng trong sự di chuyển tế bào CD4⁺. Hoạt động của thụ thể trong các loại tế bào này cho thấy vai trò quan trọng trong các phản ứng miễn dịch thích ứng như các phản ứng hoạt động trong các bệnh tự miễn dịch.

In vivo các chất đối kháng thụ thể H₄ có thể chặn sự tăng bạch cầu trung tính trong viêm phúc mạc gây ra bởi zymosan hoặc các vật mẫu viêm phế mạc (Takeshita, K., và cộng sự, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 307(3), 1072-1078; Thurmond, R., và cộng sự, 2004). Ngoài ra, các chất đối kháng thụ thể H₄ có hoạt động trong vật mẫu được sử dụng rộng rãi và được đặc trưng rõ nét của viêm ruột kết (Varga, C., và cộng sự, *Eur. J. Pharmacol.* 2005, 522(1-3), 130-138). Các kết quả này củng cố cho kết luận là các chất đối kháng thụ thể H₄ có khả năng chống viêm in vivo.

Vai trò sinh lý khác của histamin là làm chất trung gian giải ngứa và các chất đối kháng thụ thể H_1 mà không hoàn toàn hiệu quả trong phòng khám. Gần đây, thụ thể H_4 cũng được phát hiện là có liên quan đến việc trầy xước gây ra bởi histamin ở chuột (Bell, JK, và cộng sự, Br. J. Pharmacol. 2004, 142(2), 374-380). Các hiệu quả của histamin có thể bị chặn bởi các chất đối kháng H_4 . Các kết quả này ủng hộ giả thuyết rằng thụ thể H_4 có liên quan đến triệu chứng ngứa gây ra bởi histamin và do đó các chất đối kháng thụ thể H_4 sẽ có hiệu quả tích cực trong việc điều trị bệnh ngứa.

Sự điều biến của các thụ thể H_4 kiểm soát việc giải phóng các chất trung gian gây viêm và ức chế sự tuyển chọn bạch cầu, vì vậy tạo ra khả năng ngăn ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng bệnh và các bệnh qua trung gian H_4 , bao gồm các tác động có hại của các phản ứng dị ứng như viêm. Các hợp chất theo sáng chế có các đặc tính điều biến thụ thể H_4 . Các hợp chất theo sáng chế có các đặc tính ức chế việc tuyển chọn bạch cầu. Các hợp chất theo sáng chế có các đặc tính chống viêm.

Các ví dụ về các tài liệu nghiên cứu về chủ đề viêm bao gồm: Gallin, J.I.; Snyderman, R., *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, tái bản lần thứ 3; Lippincott Williams và Wilkins: Philadelphia, 1999; Stvrtinova, V., và cộng sự, *Inflammation and Fever. Pathophysiology Principles of Diseases* (Textbook for Medical Students); Academic Press: New York, 1995; Cecil; và cộng sự *Textbook Of Medicine*, tái bản lần thứ 18; W.B. Saunders Co., 1988; và Stedman's Medical Dictionary.

Các tài liệu cơ bản và đánh giá về viêm và các tình trạng bệnh liên quan đến viêm có thể được tìm thấy trong các bài báo sau: Nathan, C., Nature 2002, 420(6917), 846-852; Tracey, K.J., Nature 2002, 420(6917), 853-859; Coussens, L.M., và cộng sự, Nature 2002, 420(6917), 860-867; Libby, P., Nature 2002, 420, 868-874; Benoist, C., và cộng sự, Nature 2002, 420(6917), 875-878; Weiner, H.L., và cộng sự, Nature 2002, 420(6917), 879-884; Cohen, J., Nature 2002, 420(6917), 885-891; Steinberg, D., Nature Med. 2002, 8(11), 1211-1217.

Vì vậy, các chất điều biến thụ thể histamin H_4 phân tử nhỏ theo sáng chế kiểm soát việc giải phóng các chất trung gian gây viêm và ức chế việc tuyển chọn bạch cầu, và có thể hữu ích trong việc điều trị viêm do nhiều nguyên nhân gây bệnh khác nhau, bao gồm các tình trạng bệnh và các bệnh sau: các bệnh viêm, các rối loạn dị ứng, các

rối loạn ngoài da, bệnh tự miễn dịch, các rối loạn bạch huyết, bệnh ngứa, và các rối loạn suy giảm miễn dịch. Các bệnh, các rối loạn và các tình trạng bệnh lý qua trung gian bởi hoạt tính thụ thể histamin H₄ bao gồm các bệnh được đề cập ở đây.

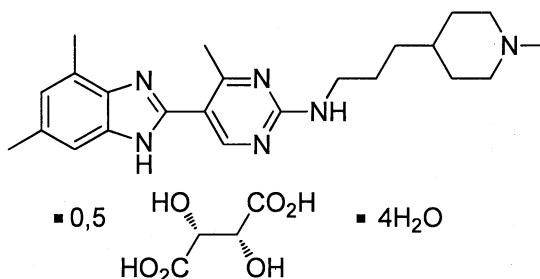
Các chất điều biến thụ thể Histamin H₄ được mô tả trong, chẳng hạn: Patent Mỹ 7,432,378; Patent Mỹ 7,507,737; Patent Mỹ 8,343,989; công bố đơn patent Mỹ 2009/0137608; đơn patent Mỹ 13/676,595 (Patent Mỹ 8,598,189); Patent Mỹ 8,309,720; đơn patent Mỹ 13/663,233; và công bố đơn patent Mỹ 2011/0076324, tất cả được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn. Các chất điều biến thụ thể Histamin H₄ cũng được mô tả trong, chẳng hạn, công bố đơn patent Mỹ 2010/0029942; công bố đơn patent Mỹ 2012/0184740; công bố đơn patent Mỹ 2012/0178932, và WO2010/002777. Tuy nhiên, vẫn còn nhu cầu cho các chất điều biến thụ thể histamin H₄ với các dược tính mong muốn.

Đối với các dạng cụ thể của các chất điều biến như vậy, các thành phần được hoạt tính mà lúc đầu ở dạng bazơ tự do thường được chuyển đổi thành các dạng muối để cải thiện một số dược tính của chúng. Điển hình là nhiều muối có thể được tạo từ hợp chất bazơ đủ, như trường hợp với các hợp chất được mô tả trong đơn này. Đối với các muối cụ thể, sonvat cụ thể của các muối này, nếu có, và như vậy, mức độ cụ thể của sự sonvat hóa đó sẽ dẫn đến sự cải thiện mong muốn nhất định về dược tính, thường không thể đoán trước. Điều này được công nhận trong, chẳng hạn, WO2012/060.590, trong đó nêu, *inter alia*, rằng "không có xu hướng chung, chẳng hạn, ưu tiên hydrat hơn anhydrat hoặc ngược lại, cho việc cải thiện các dược tính bao gồm sự ổn định thuốc, đặc tính hút ẩm, vv ", và sự tối ưu hóa các dược tính cần được thực hiện trên cơ sở từng trường hợp. Dược tính vật lý, như tính hút ẩm, độ kết tinh, điểm nóng chảy, độ tan, tốc độ hòa tan, và khả năng phân tách tạp chất, có thể cho thấy khả năng dự báo tính kháng. Hơn nữa, việc xác định dạng cụ thể của hợp chất được hoạt tính mà thể hiện một cách tối ưu các đặc tính như vậy cho các công thức mong muốn của hợp chất này có thể khó thực hiện trong một số trường hợp nhất định. Do những hạn chế này mà người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật có thể sẽ mong đợi về các đặc tính như vậy, và vai trò của chúng trong một số khía cạnh của ngành công nghiệp dược, vẫn còn nhu cầu tìm kiếm các dạng cụ thể của các hợp chất được

nhất định với các đặc tính được cải thiện, như những dược tính được liệt kê minh họa ở trên.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất hemitartrat benzoimidazol-2-yl pyrimidin được hydrat hóa như được thể hiện bởi các công thức cấu tạo sau đây và các phương pháp điều chế, và tinh chế hợp chất này.



Sáng chế cũng đề cập đến fumarat và phosphat của hợp chất Benzoimidazol-2-yl pyrimidin này.

Theo khía cạnh nữa, sáng chế đề cập đến các dược phẩm mỗi chúng bao gồm lượng hữu hiệu của ít nhất một trong các hợp chất ở trên.

Theo khía cạnh khác, sáng chế hướng đến phương pháp điều biến hoạt tính thụ thể histamin H_4 , bao gồm việc tiếp xúc thụ thể histamin H_4 với lượng hữu hiệu của ít nhất một trong các hợp chất ở trên.

Theo khía cạnh khác sáng chế hướng đến việc tạo ra, bao gồm việc tinh chế các hợp chất ở trên.

Các phương án, tính năng, và ưu điểm bổ sung của sáng chế sẽ được giải thích rõ ràng trong phần mô tả chi tiết và qua thử nghiệm thực tiễn của sáng chế như sau.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện biên dạng nhiễu xạ bột tia X (powder X-ray diffraction - XRD) của hợp chất 2.2

Fig.2 là đồ thị thể hiện sự so sánh biên dạng phân tách tạp chất của các hợp chất 2 và 3 (xem thêm ví dụ 5)

Fig.3 là đồ thị thể hiện sự so sánh biên dạng phân tách tạp chất cho các hợp chất 2.1 và 3 (xem thêm ví dụ 7)

Fig.4 là đồ thị thể hiện biên dạng XDR của hợp chất 3

Fig.5 là đồ thị thể hiện sự so sánh biên dạng phân tách tạp chất của các hợp chất 2 và 4 (xem thêm ví dụ 9)

Fig.6 là đồ thị thể hiện sự phân tích nhiệt quét vi sai (Differential Scanning Calorimetry - DSC) và phân tích nhiệt trọng lượng (Thermogravimetric Analysis - TGA) của hợp chất 2.1

Fig.7 là đồ thị thể hiện các phép phân tích DSC và TGA của hợp chất 3

Fig.8 là đồ thị thể hiện các phép phân tích DSC và TGA của hợp chất 2.2

Fig.9 là đồ thị thể hiện các biên dạng XDR của các hợp chất 2.1, 2.2 và 3

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng trong tài liệu này, các thuật ngữ "bao gồm", "chứa" và "sự bao gồm" được sử dụng với nghĩa mở và không bị giới hạn vào đó.

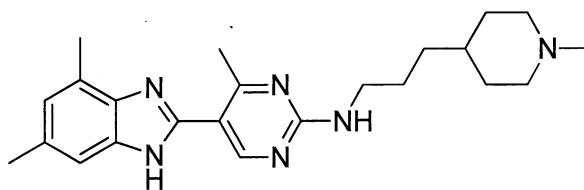
Trừ khi có quy định đặc biệt trong trường hợp sử dụng cụ thể, thuật ngữ "alkyl bậc thấp" hoặc "alkyl-bậc thấp" dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong mạch. Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm metyl (Me), etyl (Et), n-propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl (TBU), pentyl, isopentyl, tert-pentyl, hexyl, isohexyl, và các nhóm mà đã quen thuộc với những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và các kỹ thuật được cung cấp trong tài liệu này được xem là tương đương với một trong số các ví dụ bất kỳ nêu trên. "C₁₋₄alkyl" đề cập đến nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon trong chuỗi.

Công thức bất kỳ được đưa ra ở đây cũng nhằm đại diện cho các dạng không được đánh dấu cũng như các dạng được đánh dấu đồng vị của các hợp chất. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có các cấu trúc được mô tả bằng các công thức được đưa ra ở đây ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bởi nguyên tử có số khối hoặc trọng lượng nguyên tử được chọn. Ví dụ về các đồng vị có thể được kết hợp vào các hợp chất của sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy,

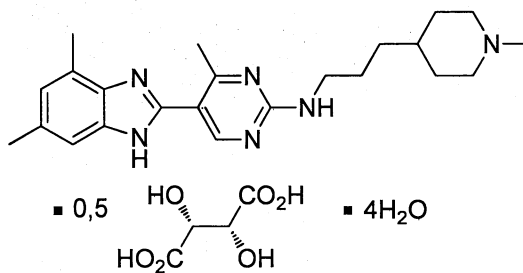
phosphorơ, flo, clo, và i-ốt, như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , và ^{125}I . Các hợp chất được đánh dấu đồng vị như vậy có hiệu quả trong các nghiên cứu trao đổi chất (tốt hơn là với ^{14}C), các nghiên cứu động học phản ứng (chẳng hạn với ^2H hoặc ^3H), kỹ thuật phát hiện hoặc chụp hình ảnh [như chụp cắt lớp bằng bức xạ positron (positron emission tomography - PET) hoặc chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon (single-photon emission computed tomography - SPECT)] bao gồm cả thuốc hoặc các xét nghiệm phân phối mô chất nền, hoặc trong điều trị phóng xạ của bệnh nhân. Cụ thể, hợp chất được đánh dấu ^{18}F hoặc ^{11}C có thể được ưu tiên đặc biệt khi dùng cho các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Hơn nữa, sự thay thế bằng các đồng vị nặng hơn như đơteri (tức là, ^2H) có thể có đủ lợi thế trị liệu nhất định do độ ổn định trao đổi chất lớn hơn, chẳng hạn chu kỳ bán rã *in vivo* được tăng lên, hoặc yêu cầu về liều lượng được giảm xuống. Các hợp chất được dán nhãn đồng vị của sáng chế và các tiền chất của nó thường có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được bộc lộ trong các sơ đồ hoặc trong các ví dụ và các sự điều chế được mô tả dưới đây bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị có sẵn cho chất phản ứng được đánh dấu không đồng vị.

Khi đề cập đến công thức bất kỳ được đưa ra ở đây, việc lựa chọn gốc cụ thể từ danh sách các loại có thể có cho các biến thể quy định mà không nhằm xác định sự lựa chọn giống nhau của các loại này cho biến thể xuất hiện ở chỗ khác. Nói cách khác, trường hợp mà biến thể xuất hiện nhiều hơn một lần trong cùng công thức, sự lựa chọn các loại từ danh sách quy định là độc lập với sự lựa chọn các loại cho cùng biến thể ở chỗ khác trong công thức, trừ khi được quy định khác.

Hợp chất 2 có hoạt tính điều biến thụ thể H_4 được mô tả trong, chẳng hạn Patent Mỹ 7,507,737, Patent Mỹ 8,343,989, công bố đơn Mỹ US2009/0137608 và đơn Mỹ 13/676,595 (Patent Mỹ 8,598,189), tất cả được kết hợp vào trong tài liệu này qua sự viện dẫn.



2



3

Được phát hiện trong trường hợp của sáng chế là hemitartrat tetra-hydrat của hợp chất 2, ở đây được gọi là hợp chất 3, được cải thiện các đặc tính dược lý mong muốn, mà làm cho thực thể hóa học thậm chí phù hợp hơn để phòng ngừa hoặc điều trị các tình trạng bệnh lý, các bệnh hoặc các rối loạn qua trung gian bởi hoạt tính thụ thể H_4 . Các tạp chất trong dược phẩm là các hóa chất không mong muốn còn lại với các thành phần dược hoạt tính sau khi tổng hợp chúng, phát triển trong quá trình bào chế, hoặc khi các thành phần dược hoạt tính, cho dù được bào chế làm thuốc hay không, được già hóa thành thuốc. Việc kiểm soát các tạp chất được là một vấn đề quan trọng đối với ngành công nghiệp dược. Đã phát hiện ra được là hợp chất 3 có các đặc tính phân tách tạp chất mà giúp cải thiện các đặc tính dược lý do sự tổng hợp của hợp chất này cho phép loại bỏ hiệu quả hơn các tạp chất và/hoặc loại bỏ các tạp chất đến mức độ mà nếu không sẽ phải yêu cầu các quá trình tinh chế khó khăn hơn.

Hợp chất 3 có thể được dùng để điều trị viêm. Viêm có thể liên quan với các bệnh, các rối loạn hoặc các tình trạng bệnh khác nhau, như các rối loạn viêm, rối loạn dị ứng, rối loạn ngoài da, bệnh tự miễn dịch, rối loạn bạch huyết, và các rối loạn suy giảm miễn dịch, bao gồm các tình trạng bệnh và các bệnh cụ thể hơn được đưa ra dưới đây. Đối với sự khởi phát và tiến triển của viêm, các bệnh viêm hoặc các bệnh qua trung gian viêm hoặc các tình trạng bệnh bao gồm, nhưng không giới hạn vào đó, viêm cấp tính, viêm dị ứng và viêm mãn tính.

Minh họa về các loại viêm có thể điều trị với chất điều biến thụ thể histamin H_4 theo sáng chế bao gồm viêm do hoặc liên quan đến bệnh bất kỳ trong số các tình trạng bệnh như dị ứng, hen suyễn, hen suyễn tăng bạch cầu eosin, khô mắt, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD), xơ vữa động mạch, viêm khớp dạng thấp, bệnh đa xơ cứng, các bệnh viêm ruột (bao gồm cả viêm ruột kết, bệnh Crohn và viêm loét đại tràng), bệnh vẩy nến, bệnh ngứa, ngứa da, viêm da dị ứng, mề đay (còn được gọi là phát ban),

viêm ở mắt, viêm kết mạc, các bướu thịt mũi, viêm mũi dị ứng, ngứa mũi, nhiễm ký sinh trùng hoặc nấm (ví dụ, rận, ghẻ, bệnh ngứa do bơi, bệnh ngứa do cưỡi ngựa, bàn chân của vận động viên), mưng mủ viêm tuyến mồ hôi, bệnh ác tính, như bệnh u lympho (ví dụ, bệnh của Hodgkin), vàng da, chứng đa hồng cầu, chứng dày lớp sừng bàn tay chân có đốm, bệnh tuyến giáp/chứng tăng năng tuyến cận giáp, tiểu đường, bệnh thủy đậu, bệnh thiếu máu do thiếu sắt, bệnh tâm thần, thuốc gây ngứa (ví dụ, dị ứng, viêm da do ánh sáng, mocfin, thuốc phiện, chloroquin); chứng ứ mật; ngứa có liên quan đến thai kỳ (ví dụ, chứng ứ mật sản khoa, sản ngứa nổi mề đay và mảng bám của thai kỳ, bệnh pemphigus thai kỳ); xerosis (còn được gọi là da khô), chấy ngứa, gàu, đóng vảy/sẹo, vết côn trùng cắn, cây sơn độc/sòi độc, trĩ, viêm da tiếp xúc, ngứa liên quan tuổi già, ngứa liên quan đến lọc máu, xơ cứng bì, bệnh tuyến giáp tự miễn dịch, đái tháo đường qua trung gian miễn dịch (còn được gọi là loại 1) và bệnh luput, được đặc trưng bởi tình trạng viêm quá mức hoặc kéo dài ở một số giai đoạn của bệnh. Các bệnh tự miễn khác mà dẫn đến viêm bao gồm chứng nhược cơ năng, các bệnh thần kinh tự miễn dịch, như hội chứng Guillain-Barré, viêm nang mạch nhỏ tự miễn dịch, thiếu máu tan huyết tự miễn, thiếu máu ác tính, giảm lượng tiểu cầu tự miễn dịch, viêm động mạch thái dương, hội chứng chống phospholipit, viêm mạch, như bệnh u hạt Wegener, bệnh Behcet, viêm da herpes, pemphigut thông thường, bệnh bạch biến, xơ gan mật nguyên phát, viêm gan tự miễn, viêm buồng trứng và viêm tinh hoàn tự miễn, bệnh tự miễn của tuyến thượng thận, viêm đa cơ, viêm da cơ, viêm cột sống, như viêm cột sống dính khớp, hội chứng Sjogren's và bệnh ngứa.

Bệnh ngứa bao gồm triệu chứng của các bệnh dị ứng da (như viêm da cơ địa và phát ban) và các rối loạn trao đổi chất khác (như suy thận mãn tính, chứng ứ mật ở gan và đái tháo đường).

Hợp chất 3 cũng có thể được dùng để điều trị các rối loạn tâm trạng (bao gồm nhưng không giới hạn vào đó là rối loạn trầm cảm, rối loạn lưỡng cực, trầm cảm kháng điều trị và rối loạn lưỡng cực kháng điều trị), các rối loạn lo âu (bao gồm nhưng không giới hạn vào đó là rối loạn lo âu toàn thể, ám ảnh sợ xã hội, và rối loạn căng thẳng sau chấn thương tâm lý).

Hợp chất 3 cũng có thể được dùng với chất chủ vận hoạt tính kéo dài, hoạt động đồng vận để cải thiện các chức năng phổi và hen suyễn trong điều trị hen suyễn.

Theo phương án khác, hợp chất 3 được dùng để điều trị dị ứng, hen suyễn, các bệnh tự miễn dịch, hoặc bệnh ngứa.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "sự điều trị" được dùng ở đây nhằm chỉ việc sử dụng hợp chất 3 đến đối tượng dùng cho các mục đích tạo ra hiệu quả trị liệu hoặc lợi ích phòng bệnh thông qua sự điều biến hoạt tính thụ thể histamin H₄. Việc điều trị bao gồm việc đảo chiều, việc cải thiện, việc làm dịu nhẹ, ức chế sự phát triển, làm giảm mức độ nghiêm trọng, hoặc ngăn ngừa bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng bệnh, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng bệnh, chứng rối loạn hoặc tình trạng bệnh qua trung gian như vậy thông qua sự điều biến hoạt tính thụ thể histamin H₄. Thuật ngữ "đối tượng" là bệnh nhân thuộc loài động vật có vú cần sự điều trị như vậy, như con người. "Các chất điều biến" bao gồm cả hai chất ức chế và chất hoạt hóa, trong đó "chất ức chế" đề cập đến các hợp chất làm giảm, ngăn chặn, làm bất hoạt, làm bớt nhạy hoặc điều chỉnh xuống biểu hiện hoặc hoạt tính thụ thể histamin H₄, và "chất hoạt hóa" là các hợp chất làm tăng, hoạt hóa, tạo điều kiện, nhạy cảm, hoặc điều chỉnh lên biểu hiện hoặc hoạt tính thụ thể histamin H₄.

Trong phương pháp điều trị theo sáng chế, lượng hữu hiệu của ít nhất hợp chất 3 được dùng trên đối tượng chịu đau đớn do hoặc được chẩn đoán là có bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng bệnh như vậy. "Lượng hữu hiệu" nghĩa là lượng hoặc liều đủ để tạo ra lợi ích trị liệu hoặc phóng bệnh mong muốn ở các bệnh nhân cần sự điều trị như vậy cho các bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng bệnh xác định. Các lượng hoặc liều hữu hiệu của hợp chất 3 có thể được xác định bằng các phương pháp thông thường như làm mẫu, nghiên cứu tăng liều hoặc thử nghiệm lâm sàng, và bằng cách xem xét các yếu tố thông thường, ví dụ, chế độ hoặc đường dùng hoặc phân phối thuốc, các dược động học của chất, mức độ nghiêm trọng và tiến trình của bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng bệnh, liệu pháp trước đó hoặc đang dùng của đối tượng, tình trạng sức khỏe của đối tượng và sự đáp ứng với các thuốc, và sự đánh giá của bác sĩ điều trị. Ví dụ về liều lượng nằm trong phạm vi từ khoảng 0,001 đến khoảng 200 mg bazơ tự do tương đương cho mỗi kg trọng lượng cơ thể của đối tượng mỗi ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 7 mg/kg/ngày, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,04 đến 1,4 mg/kg/ngày, theo các đơn vị liều duy nhất hay được chia ra (ví dụ, hai lần một ngày, ba lần một ngày, bốn lần một ngày). Đối với người nặng

70 kg, ví dụ về liều lượng thuốc uống thích hợp của bazo tự do tương đương là nằm từ khoảng 0,05 đến khoảng 300 mg/ngày, hoặc tốt hơn là nằm từ khoảng 1 đến 50 mg/ngày, tốt hơn nữa là nằm từ khoảng 3 đến 30 mg/ngày, tốt nhất là một liều 3 mg/ngày hoặc 10 mg/ngày hoặc 30mg/ngày.

Sau khi có sự cải thiện bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng bệnh của bệnh nhân, liều có thể được điều chỉnh dùng cho điều trị phòng ngừa hoặc duy trì. Chẳng hạn, liều lượng hoặc tần suất sử dụng, hoặc cả hai, có thể giảm xuống theo chức năng của các triệu chứng, đến mức độ mà tại đó hiệu quả trị liệu hoặc phòng bệnh mong muốn được duy trì. Tất nhiên, nếu các triệu chứng được giảm bớt đến mức độ thích hợp, việc điều trị có thể ngừng. Tuy nhiên, bệnh nhân có thể yêu cầu điều trị rời rạc từng đợt trên cơ sở lâu dài khi có bất kỳ sự tái phát nào của các triệu chứng.

Ngoài ra, hợp chất 3 có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất hoạt tính bổ sung trong việc điều trị các tình trạng bệnh ở trên. Các hợp chất bổ sung có thể được dùng phối hợp một cách riêng lẻ với hợp chất 3 hoặc được bao gồm chất như vậy làm thành phần hoạt tính bổ sung trong dược phẩm theo sáng chế. Theo phương án minh họa, các hợp chất hoạt tính bổ sung là các chất được biết đến hoặc được phát hiện có hiệu quả trong việc điều trị các tình trạng bệnh, các rối loạn hoặc các bệnh qua trung gian bởi hoạt tính thụ thể histamin H_4 , như chất điều biến thụ thể histamin H_4 khác hoặc hợp chất hoạt tính chống lại đích khác liên quan đến tình trạng bệnh, chứng rối loạn, hoặc bệnh cụ thể. Sự kết hợp có thể hoạt động để tăng hiệu quả (ví dụ, bằng cách bao gồm trong sự kết hợp hợp chất có khả năng tạo hiệu lực hoặc hiệu quả của chất theo sáng chế), giảm một hoặc nhiều tác dụng phụ, hoặc giảm liều lượng yêu cầu của chất theo sáng chế.

Khi đề cập đến việc điều biến các thụ thể đích, "lượng hữu hiệu" nghĩa là lượng đủ để ảnh hưởng đến hoạt tính của thụ thể như vậy. Việc đo hoạt tính của thụ thể đích có thể được thực hiện bằng các phương pháp phân tích thông thường. Sự điều biến thụ thể đích có ích lợi theo nhiều cách thiết lập, bao gồm các xét nghiệm.

Hợp chất 3 được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, để bào chế các dược phẩm của sáng chế. Dược phẩm của sáng chế bao gồm lượng hữu hiệu của ít nhất hợp chất 3. Tá dược có thể chấp nhận được về dược tính là một phần của một số phương án của các dược phẩm theo sáng chế.

"Tá dược có thể chấp nhận được về dược tính" dùng để chỉ chất không độc hại, nhưng có thể chịu được về mặt sinh học, hoặc nói cách khác có thể phù hợp sinh học cho việc sử dụng lên đối tượng, như chất trợ, được bổ sung vào dược phẩm hoặc theo cách khác được sử dụng như chất dẫn thuốc, chất mang, hoặc chất pha loãng để tạo điều kiện sử dụng dược chất và có khả năng tương thích với đó. Ví dụ về các tá dược bao gồm canxi cacbonat, canxi phosphat, các loại đường khác nhau và các loại tinh bột, các chất dẫn xuất xelluloza, gelatin, các loại dầu thực vật, và các polyetylen glycol.

Các dạng phân phối của các dược phẩm chứa một hoặc nhiều đơn vị liều lượng của hợp chất 3 có thể được điều chế bằng cách sử dụng các tá dược phù hợp và các kỹ thuật pha trộn đã được biết đến hoặc trở nên rõ ràng đối với những người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật. Các chế phẩm trong các phương pháp sáng chế có thể được dùng bằng đường phân phát thích hợp, ví dụ, bằng miệng, ngoài đường tiêu hóa, trực tràng, bôi, hoặc các đường ở mắt, hoặc bằng cách hít.

Việc điều chế có thể ở dạng các viên nén, viên nang, túi, viên bao đường, bột, hạt, viên ngậm, bột hoàn nguyên, các điều chế dạng lỏng, hoặc thuốc đạn. Tốt hơn là, các chế phẩm được bào chế để truyền vào tĩnh mạch, sử dụng bằng cách bôi, hoặc sử dụng qua đường uống.

Đối với đường uống, hợp chất 3 của sáng chế có thể được tạo ra dưới dạng viên nén hoặc viên nang, hoặc như dung dịch, nhũ tương, hoặc huyền phù. Để điều chế các chế phẩm dùng cho đường uống, hợp chất 3 có thể được bào chế tạo ra lượng bazơ tự do tương đương liều lượng của, ví dụ, từ khoảng 0,05 đến khoảng 50 mg/kg mỗi ngày, hoặc khoảng từ 0,05 đến 20 mg/kg mỗi ngày, hoặc từ khoảng 0,1 đến 10 mg/kg mỗi ngày, tốt nhất là 3 mg/ngày, 10 mg/ngày hoặc 30 mg/ngày.

Các viên nén dùng cho đường uống có thể chứa các chất và các thành phần hoạt tính được trộn với các tá dược có thể chấp nhận được về dược tính có khả năng tương thích như các chất pha loãng, các chất tan rã, các chất liên kết, các chất bôi trơn, các chất tạo ngọt, các chất tạo mùi, các chất tạo màu và các chất bảo quản. Các chất độn trợ thích hợp bao gồm natri và canxi cacbonat, natri và canxi phosphat, lactoza, tinh bột, đường, glucoza, metyl xenluloza, magie stearat, manitol, socbitol, và các chất tương tự. Ví dụ về các tá dược uống dạng lỏng bao gồm etanol, glyxerin, nước, và các

chất tương tự. Tinh bột, polyvinyl-pyrrolidon (PVP), tinh bột natri glycolat, xenluloza vi tinh thể, và axit alginic là những ví dụ về các chất phân rã. Các chất liên kết có thể bao gồm tinh bột và gelatin. Các chất bôi trơn, nếu có, có thể là magie stearat, axit stearic hoặc đã tan. Nếu muốn, các viên nén có thể được phủ bằng nguyên liệu như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat để kìm hãm sự hấp thu ở đường dạ dày, hoặc có thể được phủ lớp phủ ruột.

Theo một số phương án của sáng chế, các viên nén ở dạng viên nén được phủ, và các viên nén này chứa hợp chất 3 được tạo thành dạng viên nén với chất độn/chất kết dính, mà theo một số phương án là xenluloza vi tinh thể được silic hóa hoặc silicon dioxit dạng keo với lượng nằm trong phạm vi từ khoảng 65,5 mg/viên đến khoảng 190,4 mg/viên, chất độn theo một số phương án là manitol với lượng nằm trong phạm vi từ khoảng 21,0 mg/viên đến khoảng 63 mg/viên, chất glidant theo một số phương án là silic dioxit dạng keo khan với lượng nằm trong phạm vi từ khoảng 0,3 mg/viên đến khoảng 0,9 mg/viên, chất bôi trơn theo một số phương án là magie stearat với lượng nằm trong phạm vi từ khoảng 1,5 mg/viên đến 4,5 mg/viên, và chất phủ màng theo một số phương án là Opadry trắng II 85F18422 với lượng nằm trong phạm vi từ khoảng 3,0 mg/viên đến khoảng 9,0 mg/viên. Các lượng hợp chất 3 theo các phương án của các viên nén như vậy là 4,124 mg, 13,747 mg, và 41,241 mg, hoặc lượng tương ứng với bazơ tự do tương đương 3 mg, 10 mg, và 30 mg.

Viên nang dùng cho đường uống bao gồm các viên nang gelatin cứng và mềm. Để điều chế viên nang gelatin cứng, thành phần hoạt tính có thể được trộn với chất pha loãng rắn, bán rắn, hoặc lỏng. Viên nang gelatin mềm có thể được điều chế bằng cách trộn các thành phần hoạt tính với nước, dầu như dầu lạc, dầu ô liu, dầu hỏa lỏng, hỗn hợp của mono và di-glyxerit của các axit béo mạch ngắn, polyetylen glycol 400, hoặc propylen glycol.

Các chất lỏng dùng cho đường uống có thể ở dạng các thể huyền phù, dung dịch, nhũ tương hoặc xirô hoặc có thể được đông khô hoặc là một sản phẩm khô để hoàn nguyên với nước hoặc chất dẫn thuốc phù hợp khác trước khi sử dụng. Các chế phẩm dạng lỏng có thể chứa tùy chọn: các tá dược có thể chấp nhận được về mặt dược tính như các chất huyền phù (chẳng hạn, sorbitol, metyl xenluloza, natri alginat, gelatin, hydroxyetyl xenluloza, cacboxymetyl xenluloza, chất sệt nhôm stearat và các

chất tương tự); các chất dẫn thuốc không chứa nước, ví dụ dầu (ví dụ, dầu hạnh nhân hoặc dầu dừa phân đoạn), propylen glycol, rượu etyl, hoặc nước; các chất bảo quản (ví dụ, metyl hoặc propyl p-hydroxybenzoate hoặc axit sorbic); các chất làm ướt như lexithin; và nếu muốn, có thể bổ sung các chất tạo màu và mùi.

Hợp chất 3 cũng có thể được dùng theo các đường không uống. Chẳng hạn, các chế phẩm có thể được bào chế dùng cho việc sử dụng ở trực tràng dạng thuốc đạn. Đối với việc sử dụng theo đường tiêm, bao gồm tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm màng bụng, hoặc tiêm dưới da, hợp chất 3 có thể được tạo ra ở dạng các dung dịch chứa nước vô trùng hoặc dạng các thể huyền phù, được đệm đến độ pH và độ đẳng trương thích hợp hoặc theo đường tiêm dầu có thể chấp nhận được. Các chất dẫn thuốc chứa nước thích hợp bao gồm dung dịch Ringer và natri clorua đẳng trương. Các dạng như vậy có thể được trình bày dưới dạng liều dùng đơn vị như ống tiêm hoặc các thiết bị tiêm dùng một lần, trong các dạng đa liều như các lọ nhỏ mà từ đó các liều lượng thích hợp có thể được rút ra, hoặc ở dạng rắn hoặc dạng cô đặc sơ bộ có thể được sử dụng để điều chế chế phẩm có thể tiêm. Ví dụ minh họa về liều tiêm nằm trong phạm vi khoảng từ 1 đến 1000 g/kg/phút của chất, được trộn lẫn với chất mang được trong khoảng thời gian từ vài phút đến vài ngày.

Đối với việc sử dụng theo đường bôi, hợp chất 3 có thể được trộn với chất mang được ở nồng độ từ khoảng 0,1% đến khoảng 10% thuốc vào chất dẫn thuốc. Phương thức khác sử dụng hợp chất 3 có thể sử dụng dạng công thức dán để tạo hiệu quả truyền thẩm thấu qua da.

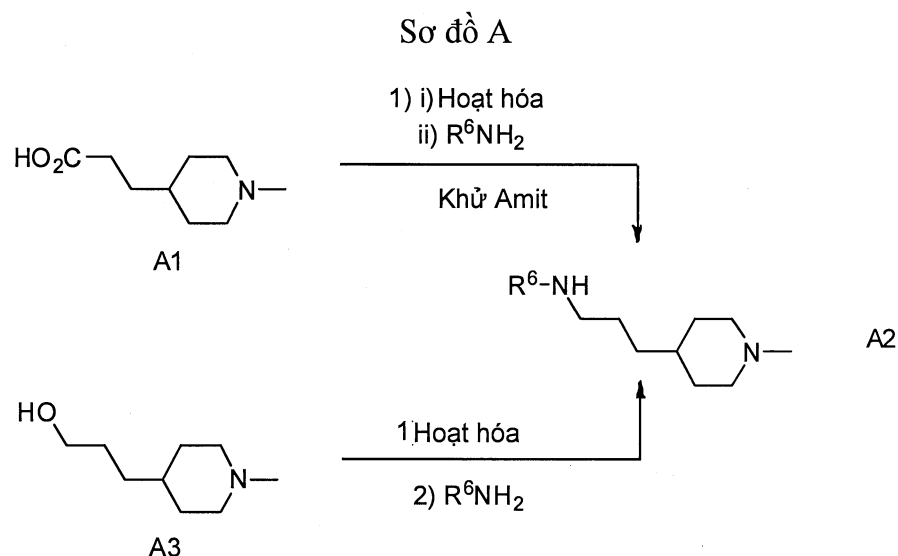
Việc sử dụng hợp chất 3 theo các phương pháp của sáng chế có thể được thực hiện bằng cách hít, qua đường mũi hoặc đường miệng, ví dụ, trong công thức xịt cũng có chứa chất mang phù hợp.

Dự kiến các hợp chất 4 và 5 cũng có thể được sử dụng như các hợp chất 3, 2.1 và 2.2 theo các phương pháp sử dụng của sáng chế.

Các ví dụ về các thực thể hóa học hữu ích theo các phương pháp của sáng chế sẽ được mô tả bằng cách tham chiếu đến các sơ đồ tổng hợp minh họa cho việc điều chế chung của các thực thể dưới đây và các ví dụ cụ thể theo đó. Những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra là, để thu được các hợp chất khác

nhau ở đây, các nguyên liệu bắt đầu có thể được lựa chọn phù hợp để các nhóm thế mong muốn cuối cùng sẽ được thực hiện qua sơ đồ phản ứng có hoặc không có sự bảo vệ thích hợp để cho ra sản phẩm mong muốn. Ngoài ra, có thể cần thiết hoặc mong muốn sử dụng, ở vị trí của các nhóm thế mong muốn cuối cùng, nhóm phù hợp có thể được thực hiện qua sơ đồ phản ứng và được thay thế thích hợp với nhóm thế mong muốn.

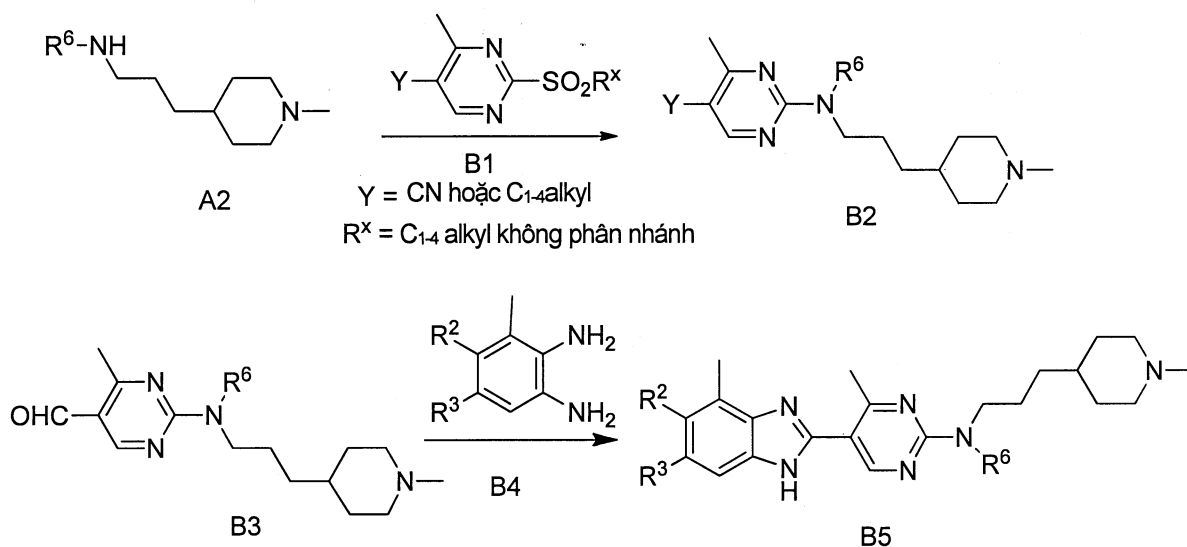
Trong các sơ đồ được mô tả ở dưới, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra R^6 có thể là H hoặc nhóm bảo vệ nitơ phù hợp, như nhóm tert-butoxycarbonyl (BoC), mà bảo vệ nhóm được thể ở giai đoạn sau trong quá trình tổng hợp.



Tham chiếu đến sơ đồ A, các amin A2 có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế từ các axit A1 hoặc các rượu A3. Việc gắn các axit A1 với các amin $R^6\text{NH}_2$, với sự có mặt của các hoạt chất như dicyclohexyl-carbodiimide, EDC/HOBt, hoặc carbonyl diimidazole, trong dung môi như DMF hoặc THF, tạo ra các amit tương ứng (không được thể hiện). Ngoài ra, các axit A1 được hoạt hóa đến các axit clorua tương ứng của chúng và được phản ứng với các amin $R^6\text{NH}_2$ với sự có mặt của bazơ phù hợp như triethylamin hoặc diisopropyletylamin, trong dung môi như DCM hoặc THF. Các amit tạo ra được làm giảm amin A2 bởi chất khử phù hợp như LiAlH_4 , trong dung môi như THF. Các rượu A3 được hoạt hóa bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường để tạo ra, chẳng hạn, các alkyl halogenua hoặc các alkyl tosylat. Sự thay thế $R^6\text{NH}_2$ với sự có mặt của bazơ phù hợp như NaH, NaOH, triethylamin, hoặc

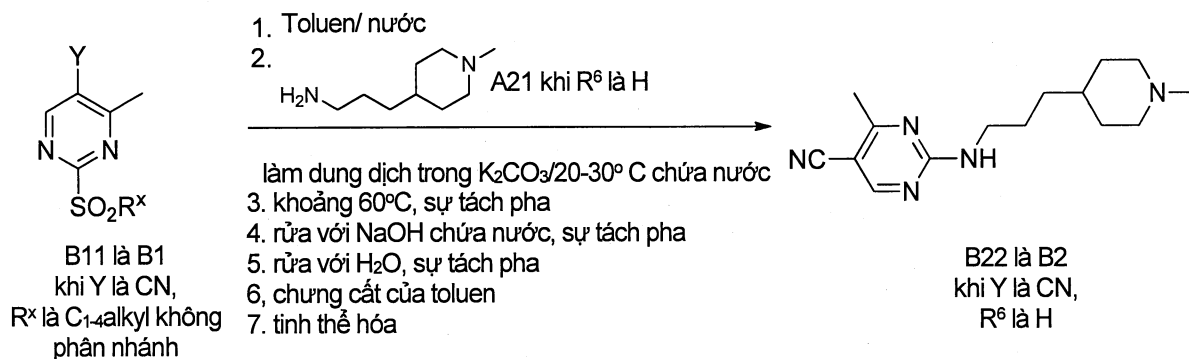
diisopropyletylamin, trong dung môi như DCM hoặc THF, tạo ra các amin A2. Ngoài ra, các amin A2 được điều chế từ các rượu A3 bằng phản ứng với phthalimit hoặc chất thay thế amino phù hợp theo các điều kiện Mitsunobu. Trường hợp mà phthalimit được sử dụng, các amin tự do được giải phóng qua việc xử lý với hydrazin.

Sơ đồ B



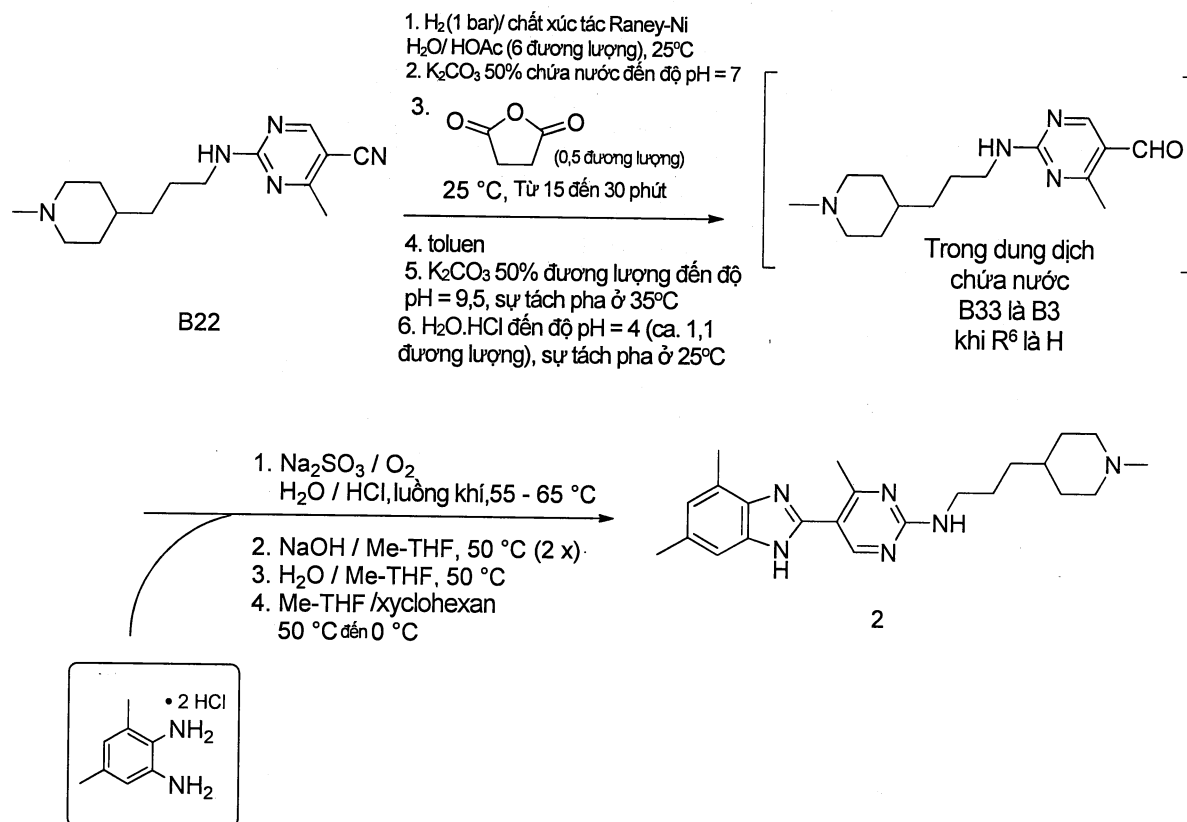
Tham chiếu đến sơ đồ B, các amin A2 phản ứng với các pyrimidin B1, có bán sẵn trên thị trường hoặc được điều chế bằng cách oxy hóa các chất alkylsulfanyl pyrimidin có bán sẵn trên thị trường, hoặc bằng các phương pháp thông thường khác, trong dung môi như pyridin, DMF, MeOH, hoặc EtOH, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ từ khoảng nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi, hoặc trong ống kín ở nhiệt độ lên đến khoảng 120°C ở B4 và B5 và, R² có thể là H hoặc F và R³ có thể là CH₃ hoặc H. Các 2-Aminopyrimidin B2 được chuyển đổi thành aldehyt B3 bằng sự khử nhóm thế Y với chất khử thích hợp như diisobutylalumin hydrua. Trường hợp mà Y là nhóm este, sự khử tạo ra các aldehyt B3 hoặc các rượu tương ứng (không được thể hiện). Trường hợp mà rượu được tạo ra, quá trình oxy hóa bằng cách sử dụng chất oxy hóa thích hợp như MnO₂, các điều kiện Dess-Martin periodinan, hoặc Swern, tạo ra các aldehyt B3. Sự ngưng tụ các aldehyt B3 với các diamin B4 được thể phù hợp, với sự có mặt của chất khử nước như NaH₂S₂O₅, trong dung môi như DMF, MeOH, hoặc EtOH, hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi, tạo ra các hợp chất có công thức B5.

Sơ đồ B.1



Ngoài các phương pháp luận tổng hợp để điều chế hợp chất B22 như được mô tả trong sơ đồ B, các phương pháp luận khác được mô tả trong, chẳng hạn, công bố đơn patent Mỹ US2010/0004450, patent Mỹ 8,309,720, được kết hợp bằng cách viện dẫn vào trong tài liệu này. Đối với các mục đích không giới hạn mang tính minh họa, xem các ví dụ 7, 10, 12, 16, 24 và 25 trong các công bố đơn này. Quy trình khác cho sự điều chế B22, sử dụng các hợp chất A21 và B11 trong hệ dung môi hai pha như toluen và nước cùng với bazơ như K_2CO_3 cùng việc làm nóng đến nhiệt độ khoảng từ 60 đến 65°C như được thể hiện trong sơ đồ B.1. Theo phương án của phản ứng này, hợp chất A21 trong dung dịch chứa nước chứa 10% K_2CO_3 được bổ sung vào dung dịch B11 trong dung môi như toluen. Hỗn hợp phản ứng của A21 và B11 được làm nóng tới nhiệt độ từ 60°C đến 65°C . Trong bước tiếp theo, sau khi làm nóng khoảng 20 phút ở nhiệt độ từ 60 đến 65°C , phần nước bị loại bỏ, dung dịch chứa 1N NaOH (chứa nước) được bổ sung và được làm nóng đến nhiệt độ từ 60 đến 65°C trong khoảng 10 phút. Dung dịch NaOH (chứa nước) được loại bỏ và nước được bổ sung và làm nóng đến nhiệt độ từ 60 đến 65°C trong khoảng 10 phút. Trong bước tiếp theo, dung dịch chứa nước được loại bỏ và dung môi hữu cơ còn lại được loại bỏ bằng cách chưng cất. Hợp chất B22 được tinh chế tùy chọn bằng cách kết tinh lại từ dung môi như toluen.

Sơ đồ B.2

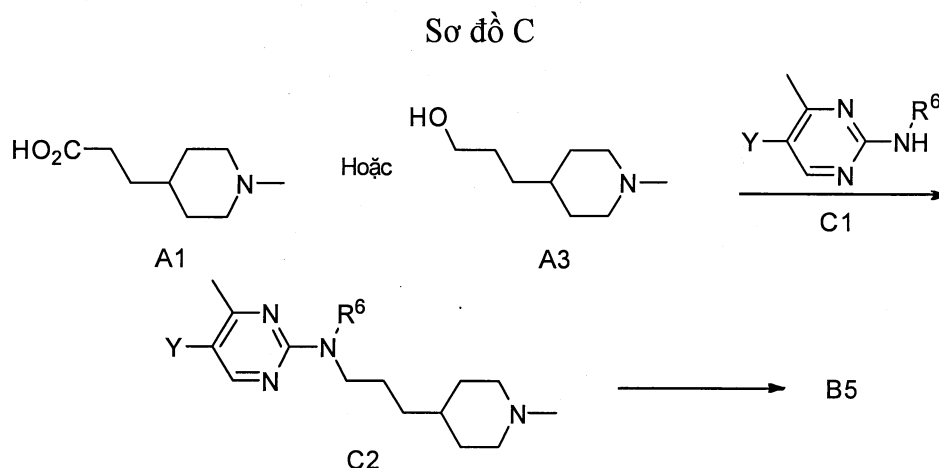


Quy trình khác để thực hiện sơ đồ B được chỉ ra trong sơ đồ B.2. Hợp chất B33 theo sơ đồ này không bị tách ra. Phương pháp luận theo sơ đồ này sử dụng hợp chất B22, chất xúc tác ở thể rắn dạng hạt mịn được bao gồm chủ yếu là niken được dẫn xuất từ hợp kim niken-nhôm, như niken Raney, và khí hydro trong dung môi như axit axetic chứa nước ở nhiệt độ từ 20 đến 40°C . Các phương án của phương pháp luận này sử dụng các lượng hóa học lượng pháp của chất xúc tác như vậy. Đây là tính năng ưu điểm, với sự có mặt của lượng hệ số tỷ lệ của chất xúc tác không phải là tính năng xác định trong phương pháp luận này. Nhiều quy trình xử lý mà sử dụng chất xúc tác giống nhau dựa vào sự có mặt của nó trong các lượng hệ số tỷ lệ của chất xúc tác này. Tính năng khác của phương pháp luận này là việc sử dụng succinic anhydrua, cho phép loại bỏ đáng kể tạp chất I1. Hợp chất B22 được khử bởi quá trình hydro hóa với chất xúc tác như được chỉ ra ở trên. Khi việc hydro hóa như vậy hoàn thành, được đánh giá theo đó là ít hơn khoảng 3% hợp chất B22 còn lại, chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được trung hòa đến độ pH = 7 với dung dịch K_2CO_3 chứa nước (50% khối lượng/khối lượng). Tiếp theo, succinic anhydrua được

bổ sung, và dung môi hữu cơ, như toluen chẳng hạn, được bổ sung. Vì vậy, môi trường hữu cơ chứa nước hai pha A được tạo thành. Theo phương án thay thế dự tính mà cũng sẽ dẫn đến môi trường hữu cơ chứa nước hai pha, succinic anhydrua được hòa tan trong dung môi hữu cơ, mà sau đó được bổ sung vào môi trường chứa nước. Anhydrua này dẫn xuất ra tạp chất. Trong bước tiếp theo, độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến khoảng 9,5 với bazơ thích hợp. Theo một số phương án sự điều chỉnh độ pH như vậy được thực hiện với dung dịch K_2CO_3 chứa nước (50% khối lượng/khối lượng) rồi làm nóng đến nhiệt độ khoảng $35^\circ C$ trong khoảng 15 đến 30 phút. Sự tách pha của lớp hữu cơ được thực hiện sau đó. Phần hữu cơ của hỗn hợp phản ứng được thu lại, phần dung dịch chứa nước được tái chiết tùy chọn với dung môi như toluen, và phần hữu cơ tạo ra từ việc chiết thứ hai, khi việc chiết thứ hai như vậy được thực hiện, được kết hợp với phần hữu cơ đầu tiên. Trong bước tiếp theo phần hữu cơ được làm nguội tới nhiệt độ từ 15 đến $25^\circ C$ và độ pH được điều chỉnh từ khoảng 3,5 đến 4 với axit thích hợp. Theo một số phương án, việc điều chỉnh độ pH như vậy được thực hiện bằng cách bổ sung dung dịch HCl chứa nước 8%. Trong bước tiếp theo, các phần hữu cơ và phần chứa nước được tách ra, và phần chứa nước chứa hợp chất B33.

Trong bình riêng, natri sulfit, 1,2-diamino-3,5-dimetylbenzen dihydrochlorua và nước được khuấy ở nhiệt độ phòng. Axit hydrochloric được bổ sung và phản ứng được làm nóng đến $50^\circ C$ trong vòng 20 phút. Luồng khí được tuần hoàn qua dung dịch. Hợp chất B33 trong dung dịch chứa nước, được bổ sung vào môi trường này hơn 1,5 giờ để tạo thành hỗn hợp phản ứng chứa sản phẩm phản ứng của hợp chất B33 và diamino-dimetylbenzen. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ từ khoảng 55 đến $60^\circ C$ trong khoảng từ 1 đến 2,5 giờ. Trong bước tiếp theo, các chất rắn được lọc ra và 2-metyltetrahydrofuran được bổ sung vào phần lọc. Trong bước tiếp theo, 30% NaOH_(chứa nước) được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến khoảng từ 9,5 đến 11,5. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng tới nhiệt độ khoảng từ 45 đến $50^\circ C$ trong 15 phút. Một loạt các bước chiết được thực hiện sau đó. Các lớp chứa nước được lấy ra và bỏ đi, và nước và 30% NaOH_(chứa nước) được bổ sung vào lớp hữu cơ, do đó tạo thành môi trường hai pha, mà được làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45 đến $50^\circ C$ trong 5 đến 15 phút. Lớp chứa nước từ môi trường hai pha này được lấy ra và bỏ đi, và nước được bổ sung vào lớp hữu cơ còn lại, do đó tạo thành môi trường hai pha khác mà sau đó được làm nóng từ khoảng 45 đến $50^\circ C$ trong 5 đến 15 phút. Lớp chứa nước từ môi

trường như vậy được lấy ra và bỏ đi, và xyclohexan được bổ sung và lớp hữu cơ, mà được làm nóng từ khoảng 45 đến 50°C, và sau đó hợp chất 2 ở thể rắn được thu bằng cách làm nguội lớp hữu cơ như vậy ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C, trong đó hợp chất 2 kết tinh và được tách ra bằng cách lọc.



Tham chiếu đến sơ đồ C, các axit A1 hoặc các rượu A3 có thể được ghép với các chất 2-aminopyrimidin C1 bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong sơ đồ A để tạo thành các amit (không được thể hiện) và các amin C2. Các amit và các hợp chất C2 được xử lý như được mô tả trong sơ đồ B để tạo ra các hợp chất của công thức B5.

Các phương pháp tổng hợp bổ sung được mô tả trong các Patent Mỹ 7,507,737 và 8,309,720, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tổng hợp bổ sung được mô tả trong công bố đơn patent Mỹ 2010/0029942.

Các phương pháp tổng hợp bổ sung có thể được tạo ra từ bản mô tả trong công bố đơn patent Mỹ 2005/0070550 (patent Mỹ 7,432,378), mà được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Các ví dụ sau đây được đưa ra để minh họa thêm các khía cạnh của sáng chế và các phương án ưu tiên khác nhau.

Trong việc thu được các hợp chất được mô tả trong các ví dụ dưới đây và dữ liệu phân tích tương ứng, các phác đồ thử nghiệm và phân tích sau đây được làm theo, trừ khi có chỉ định khác.

Trừ khi có quy định khác, các hỗn hợp phản ứng được khuấy từ tính ở nhiệt độ phòng (room temperature - rt). Khi các dung dịch "được làm khô", chúng thường được làm khô bằng chất làm khô như Na₂SO₄ hoặc MgSO₄. Trường hợp các hỗn hợp, các

dung dịch, và các chiết xuất "được cô đặc", chúng thường được cô đặc trên giàn bay hơi có thể quay dưới áp suất giảm.

Sắc ký lớp mỏng được thực hiện bằng cách sử dụng gel silic dioxit Merck 60 F₂₅₄ 2,5 cm x 7,5 cm, các tấm gel silic dioxit phủ sơ bộ 250 µm hoặc 5,0 cm x 10,0 cm, 250 µm.

Sắc ký cột nhanh pha thường (FCC) được thực hiện trên gel silic dioxit (SiO₂) tẩy rửa với 2 M NH₃ trong MeOH/DCM, trừ khi có lưu ý khác.

Khối phổ (Mass spectra - MS) được thu trên một loạt Agilent 1100 MSD sử dụng ion hóa tia điện (Electrospray ionization - ESI) trong chế độ dương tính, trừ khi có chỉ định khác. khối lượng được tính toán tương ứng với khối lượng chính xác.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear magnetic resonance - NMR) được thu trên các máy đo quang phổ Bruker mẫu DRX. Định dạng của dữ liệu ¹H NMR dưới đây là: sự thay đổi hóa học trong trường thấp ppm của tham chiếu tetrametylsilan (vô số, ghép liên tục *J* theo đơn vị Hz, tích hợp).

Các đặc điểm nhiễu xạ bột tia X của các hợp chất được làm mẫu ở đây được thực hiện bằng cách sử dụng loạt các nguồn tia X và các nhiễu xạ kế như được chỉ ra ở dưới.

Các biên dạng nhiễu xạ bột tia X và dữ liệu liên kết của hợp chất 2.2, được thể hiện trên Fig.1, và dữ liệu của nó được trình bày trong bảng 2 và 2.1, được thực hiện trên Nhiễu xạ kế APD 2000 (GMR srl, agrate Conturbia, Italy) được trang bị với bộ đếm nhấp nháy NaI. Các mẫu được quét từ 3 ° đến 40 ° 2θ tại với kích thước bước là 0,01 ° và thời gian cho mỗi bước là 5 giây. Điện áp và dòng ống lần lượt là 40 kV và 30 mA. Các mẫu được đặt trên các giá đỡ nhôm không nền.

Các phép đo nhiễu xạ bột tia X Synchrotron và dữ liệu liên kết của hợp chất 3, được thể hiện trên Fig.4 và dữ liệu này được trình bày trong bảng 5, 6, 6.1, 6.2 và 6.3, được thực hiện ở dòng chùm Khoa học các Vật liệu của Nguồn Sáng Swiss (Swiss Light Source - SLS) tại Viện Paul Scherrer (PSI) ở Villigen (Thụy Sĩ). Các mẫu được đo bằng các mao dẫn thủy tinh quay có đường kính là 1,0 mm tại T = 295K. Bước sóng của bức xạ được sử dụng cho các thí nghiệm được xác định từ phép đo bột silicon và sàng lọc: $\lambda = (1,000180 \pm 0,000051)$ Å, năng lượng = $(12,395773 \pm 0,000627)$ keV, 2θ lệch = $(0,001474 \pm 0,000032)$ °; đầu dò: vi dải; Kiểm soát nhiệt độ: cryojet; hệ thống robot được sử dụng để gắn các mao dẫn. Các biên dạng bột ghi lại

được xử lý sơ bộ tại PSI và sau đó được chuyển đến phạm vi bước sóng Cuk $\langle\alpha\rangle$ ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$).

Trên Fig.9 các biên dạng nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong đó đã thu được bằng cách sử dụng máy đo nhiễu xạ tia X được trang bị nguồn bằng đồng (Cu/K α 1,54056 $\text{\AA}$). Ví dụ về các nhiễu xạ kể như vậy bao gồm nhiễu xạ kể Bruker AXS D8 Discover X-ray, và nhiễu xạ kể Rigaku D/Max Rapid X-ray. Nhiễu xạ kể Bruker AXS D8 Discover X-ray được trang bị GADDSTM (Hệ thống phát hiện nhiễu xạ khu vực tổng thể), đầu dò khu vực Bruker AXS HI-STAR ở khoảng cách 15,05 cm theo định cỡ hệ thống, bộ x-y-z được tự động, và ống chuẩn trực 0,5 mm. Các mẫu này được nén thành dạng viên nhỏ và được gắn trên bộ x-y-z. Nhiễu xạ gam thu được (phần mềm điều khiển: GADDSTM dùng cho WNT v4.1.14, © Bruker AXS, 1997-2003) dưới các điều kiện môi trường xung quanh tại bước thiết lập điện là 40 kV và 40 mA trong chế độ phản chiếu khi mẫu vẫn ở dạng tĩnh Thời gian tiếp xúc thường là 5 phút. Các nhiễu xạ gam thu được trải qua quy trình ánh xạ lại không gian để tính toán cho sự méo dạng gổ hình học của đầu dò khu vực, sau đó được tích hợp cùng chi từ -118,8 đến -61,8° và 2-theta 2,1 - 37° có kích thước bước là 0,02° với việc thiết lập thường hóa đến bin tiêu chuẩn hóa. Ngoài việc sử dụng phần mềm Jade, các mẫu nhiễu xạ thu được trên máy Bruker được xem bằng cách sử dụng phần mềm EVA (Phần mềm phân tích: Diffract^{Plus} EVA, phiên bản 9.0, © Bruker AXS, 2003). Các nhiễu xạ kể Rigaku D/Max Rapid X-ray được trang bị bộ x-y bằng tay, và ống chuẩn trực 0,3 mm. Các mẫu được nạp vào ống mao dẫn thủy tinh giàu Bo 0,3 mm (Công ty Charles Supper, 15 Tech Circle, Natick, MA 01760-1024) bằng cách cắt bỏ một đầu ống và nối nhánh đầu được cắt mở vào trong nền của mẫu. Các mao dẫn đã nạp được gắn trên giá đỡ được cố định vào bộ x-y. Nhiễu xạ gam thu được dưới các điều kiện môi trường xung quanh ở thiết lập điện là 46 kV tại 40 mA trong chế độ phản chiếu, khi dao động quanh trục omega từ 0 đến 5° ở 1°/giây và quay về trục phi ở 2°/giây (phần mềm điều khiển: RINT Rapid Control Software, Rigaku Rapid/XRD, phiên bản 1.0.0, © Rigaku Co., 1999). Thời gian tiếp xúc thường là 5 phút. Các nhiễu xạ gam tạo ra được tích hợp trên 2-theta từ 2-40 độ và chi (1 đoạn) từ 0 đến 360° ở kích cỡ bước là 0,02° sử dụng tiện ích cylint trong phần mềm hiển thị RINT Rapid được cung cấp cùng với thiết bị (phần mềm phân tích: RINT Rapid display software, phiên bản 1.18, © Rigaku Co., 1999). Trị số đếm vật tối được đặt ở 8 theo sự định cỡ hệ thống;

chuẩn hóa được thiết lập ở mức trung bình; omega bù được thiết lập ở 180° ; và không có các bù chi hoặc phi được sử dụng cho sự tích hợp. Các mẫu nhiễu xạ được xem bằng cách sử dụng phần mềm Jade, được sử dụng để loại bỏ nền từ các mẫu và gán các vị trí đỉnh (Phần mềm phân tích: Jade, phiên bản 5.0 và 6.0, © Materials Data, Inc., 1995-2004).

Thí nghiệm phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) được chạy như sau: Ước số của mẫu được cân vào trong đĩa cân mẫu bằng nhôm, (phần đĩa cân # 900793,901; phần nắp # 900794,901; TA Instruments, 109 Lukens Drive, New Castle, DE 19.720), được làm kín bằng cách làm quăn. Các đĩa cân mẫu được nạp vào thiết bị (Q1000 Differential Scanning Calorimeter, TA Instruments, 109 Lukens Drive, New Castle, DE 19720). Nhiệt độ thu được bằng cách làm nóng riêng lẻ mẫu ở tốc độ $10^\circ\text{C}/\text{phút}$ từ $T_{\text{nhỏ nhất}}$ (nhiệt độ phòng thông thường) đến $T_{\text{lớn nhất}}$ (thường là 300°C) sử dụng đĩa bằng nhôm rỗng kín làm tham khảo. Phần mềm điều khiển dùng cho cả hai thí nghiệm DSC và TGA có ưu điểm cho QW- Series, phiên bản 1.0.0.78, Thermal Advantage Release 2.0, © TA Instruments – Water LLC, 2001. Nito khô (khí nito được nén, cấp 4.8, BOC Gases, 575 Mountain Avenue, Murray Hill, NJ 07974-2082) được sử dụng làm khí làm sạch mẫu và được thiết lập ở tốc độ chảy là $50\text{ mL}/\text{phút}$. Quá trình chuyển đổi nhiệt được xem và phân tích bằng cách sử dụng phần mềm phân tích được cung cấp cùng với thiết bị (phần mềm phân tích: Universal Analysis 2000 dùng cho Windows 95/95/2000/NT, phiên bản 3.1E; Build 3.1.0.40, © TA instruments – Water LLC, 1991 – 2001).

Các thí nghiệm phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) được chạy như sau: Ước số của mẫu được chuyển vào đĩa cân mẫu bạch kim (phần đĩa cân # 952019,906; TA Instruments, 109 Lukens Drive, New Castle, DE 19.720). Đĩa cân được đặt trên nền tải và sau đó được nạp tự động vào thiết bị (Q500 Thermogravimetric Analyzer, TA Instruments, 109 Lukens Drive, New Castle, DE 19.720) bằng cách sử dụng phần mềm điều khiển. Các nhiệt độ thu được bằng cách làm nóng riêng lẻ mẫu ở $10^\circ\text{C}/\text{phút}$ từ $T_{\text{nhỏ nhất}}$ (thường là nhiệt độ phòng) đến $T_{\text{lớn nhất}}$ (thường là 300°C) dưới sự lưu thông khí nito khô, với tốc độ dòng làm sạch mẫu là $60\text{ mL}/\text{phút}$ và tốc độ dòng làm sạch cân bằng là $40\text{ mL}/\text{phút}$. Quá trình chuyển đổi nhiệt (ví dụ, thay đổi trọng lượng) được xem và phân tích bằng cách sử dụng các phần mềm phân tích được cung cấp cùng với thiết bị (phần mềm phân tích: Universal Analysis 2000 dùng cho Windows

95/95/2000/NT, phiên bản 3.1E; Build 3.1.0.40, © TA instruments – Water LLC, 1991 – 2001).

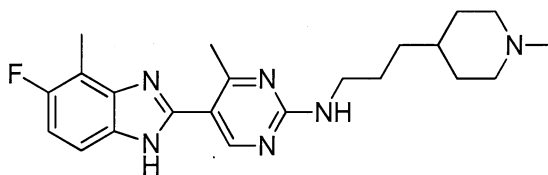
Các tên hóa học được tạo ra bằng cách sử dụng phần mềm ChemDraw (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

Để giúp phần mô tả súc tích hơn, một số các biểu thức định lượng được đưa ra ở đây không hạn chế với thuật ngữ "khoảng". Điều này được hiểu rằng, cho dù thuật ngữ "khoảng" được sử dụng rõ ràng hay không, mọi số lượng cho trước trong tài liệu này là đề cập đến trị số cho trước thực tế, và cũng chỉ đến trị số cho trước xấp xỉ như vậy mà được suy ra hợp lý bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, bao gồm các lượng tương đương và xấp xỉ do các điều kiện thí nghiệm và/hoặc phép đo trị số cho trị số cho trước này.

Khi sản lượng được đưa ra theo tỷ lệ phần trăm, sản lượng này chỉ đến khối lượng của thực thể mà sản lượng cho nó được đưa ra đối với lượng tối đa của thực thể này mà có thể thu được theo các điều kiện hệ số tỷ lệ cụ thể. Các nồng độ chất phản ứng được cho trước theo tỷ lệ phần trăm chỉ đến các tỷ lệ khối lượng, trừ khi có chỉ định khác.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. [5-(5-Flo-4-metyl-1H-benzoimidazol-2-yl)-4-metyl-pyrimidin-2-yl]-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propyl]-amin.



1

Bước A: etyl 4-metyl-2-etylsulfanyl-pyrimidin-5-este của axit carboxylic. Hỗn hợp của etyl axetoaxetat (6,37 mL, 50,0 mmol), dimetylfocmamit dimetylacetal (8,94 g, 75,0 mmol), và catalytic *p*-axit toluensulfonic được làm nóng ở 100 °C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng với 50 mL N, N-dimetylfocmamit (DMF) và 2-etylisothiurea hydrobromua (9,10 g, 50,0 mmol) được bổ sung vào. Sau khi làm nóng ở 100°C trong 18 giờ, hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô đặc để cho ra dư lượng thô, mà được tinh chế bằng FCC

(EtOAc/hexan) để cho ra 7,1 g (61%) ở thể rắn. ^1H NMR (CDCl_3): 8,97-8,91 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 2H), 3,24-3,15 (m, 2H), 2,81-2,72 (m, 3H), 1,47-1,35 (m, 6H).

Bước B: etyl 2-Etanesulfonyl-4-metyl-pyrimidin-5-este của axit carboxylic. Đối với dung dịch 0 °C của etyl 4-metyl-2-etylsulfanyl-pyrimidin-5-este của axit carboxylic (3 g, 13,3 mmol) trong 50 mL diclorometan (DCM) được bổ sung urea hydrogen peroxit (5,20 g, 55,7 mmol) tiếp theo là trifloaxetic anhydrua (7,39 mL, 53,1 mmol) nhỏ giọt. Dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 2 giờ trước khi dập tắt với $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (chứa nước) (20 mL) bão hòa và chiết xuất với DCM (100 mL). Lốp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để cho ra 1,50g chất rắn hữu cơ mà được sử dụng ngay vào bước tiếp theo mà không tinh chế. ^1H NMR (CDCl_3): 9,28 (s, 1H), 4,47 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,60 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,47-1,42 (m, 6H).

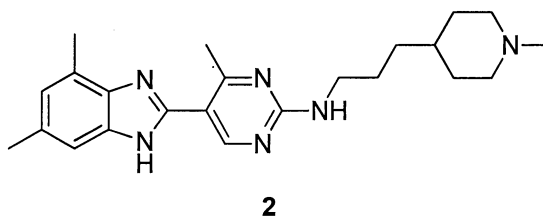
Bước C: etyl 4-metyl-2-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propylamino]-pyrimidin-5-este của axit carboxylic. Hỗn hợp của etyl 2-Etanesulfonyl-4-metyl-pyrimidin-5-este của axit carboxylic (0,30 g, 1,18 mmol) và 3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propylamin (0,18 mg, 1,10 mmol) trong EtOH (3 mL) được làm nóng trong ống kính ở 100 °C trong 6 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và được tinh chế bởi FCC để cho ra 200 mg (53%). ^1H NMR (CDCl_3): 8,88-8,72 (m, 1H), 5,60-5,44 (m, 1H), 4,31 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,52-3,39 (m, 2H), 2,91-2,77 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 4H), 1,41-1,20 (m, 8H).

Bước D: {4-metyl-2-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propylamino]-pyrimidin-5-yl}-metanol. Để dung dịch 0°C của etyl 4-metyl-2-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propylamino]-pyrimidin-5-este của axit carboxylic (0,20 g, 0,63 mmol) trong THF (6 mL) được bổ sung diisobutylaluminum hydrua (1 M trong các hexan; 1,25 mL, 1,25 mmol) nhỏ giọt. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng qua 1 giờ. Phản ứng được dập tắt với 1 M H_2SO_4 (2 mL). Hỗn hợp được trung hòa với NaHCO_3 (chứa nước) bão hòa, và được pha loãng với MeOH (2 mL), CHCl_3 (10 mL), và natri kali Tartrat (10 mL) chứa nước bão hòa. Hỗn hợp được khuấy mạnh đến khi các lớp tách ra. Lốp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để cho ra sản phẩm thô (138mg) mà được sử dụng vào bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. ^1H NMR (CDCl_3): 8,07 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,42-3,33 (m, 2H), 2,88-2,74 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,72-1,53 (m, 4H), 1,35-1,16 (m, 5H).

Bước E: [5-(5-Flo-4-metyl-1H-benzoimidazol-2-yl)-pyrimidin-2-yl]-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propyl]-amin. Để hỗn hợp 4-metyl-2-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propylamino]-pyrimidin-5-yl}-metanol (0,14 g, 0,49 mmol) trong toluen (3 mL) được bổ sung MnO_2 (0,22 g, 2,48 mmol). Sau 30 phút ở 70 °C, hỗn hợp được lọc qua đất diatomit. Phần lọc được cô đặc và được hòa tan ngay vào DMF. Một phần của dung dịch (tương ứng 0,05 g, 0,17 mmol 4-metyl-2-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propylamino]-pyrimidin-5-carbaldehyt) sau đó được xử lý với 4-flo-3-metyl-benzen-1,2-diamin (1,1 đương lượng) và $\text{Na}_2\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (1,25 đương lượng) ở 90 °C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng FCC để được hợp chất theo tiêu đề. MS: tính toán trọng lượng cho $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{FN}_6$, 396,24; m/z được tìm ra, 397,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (CD_3OD): 8,62 (s, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,0, 3,9\text{Hz}$, 1H), 7,17 (dd, $J = 10,3, 8,8\text{Hz}$, 1H), 3,60 (t, $J = 6,9\text{Hz}$, 2H), 3,10-2,99 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,66 (d, $J = 1,4\text{Hz}$, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,26-2,17 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,55-1,36 (m, 5H).

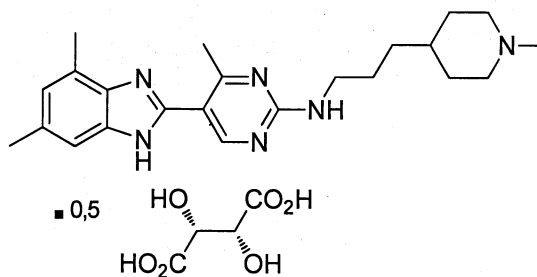
Theo một số phương án hợp chất 2, được thể hiện trong ví dụ 2, được tổng hợp tương tự đến các quy trình được mô tả trong ví dụ 1.

Ví dụ 2. [5-(4,6-Dimetyl-1H-benzoimidazol-2-yl)-4-metyl-pyrimidin-2-yl]-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propyl]-amin.



MS: tính toán trọng lượng cho $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_6$, 392,27; m/z được tìm ra, 393,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (CD_3OD): 8,43 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 3,41 (t, $J = 7,0\text{Hz}$, 2H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,34-1,21 (m, 5H).

Ví dụ 3: Sự điều chế 5-(4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-metyl-N-[3-(1-metyl-4-piperidinyl)-propyl]-2-pyrimidinamin 2,3-dihydroxybutandioat (1:0,5), chất đa hình A, hợp chất 2.1.



2.1

Sự điều chế 4-metyl-2-((3-(1-metylpipeidin-4-yl)propyl)amino)pyrimidin-5-cacbonitril được mô tả trong các sơ đồ 1, 2, 3 và 4 và các ví dụ 7, 10, 12, 16, 24 và 25 trong patent Mỹ 8,309,720, tất cả được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

Quy trình khác cho sự điều chế của 4-metyl-2-((3-(1-metylpipeidin-4-yl)propyl)amino)pyrimidin-5-cacbonitril được sử dụng trong sự điều chế hợp chất 2.1 như sau. Để dung dịch 4-metyl-2-(metylsulfonyl)pyrimidin-5-cacbonitril (21,64 g, 109,7 mmol) trong toluen (260 g) được bổ sung 3-(1-metylpipeidin-4-yl)propan-1-amin (14,30 g, 91,5 mmol) trong 10% K₂CO₃(chứa nước) (110,2 g, 100 mL). Phản ứng được làm nóng từ 60 đến 65 °C trong 20 phút. Lớp chứa nước sau đó được loại bỏ và lớp hữu cơ được bổ sung 1M NaOH (110,1 g). Hỗn hợp lại được làm nóng đến 65 °C, được khuấy trong 10 phút và lớp chứa nước được loại bỏ. Để lớp hữu cơ, nước (110,8 g) được bổ sung và dung dịch được làm nóng lại đến 65 °C trong 10 phút. Lớp chứa nước được loại bỏ và lớp hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm 4-metyl-2-((3-(1-metylpipeidin-4-yl)propyl)amino)pyrimidin-5-cacbonitril sau đó được tinh thể hóa từ dung dịch của toluen (xấp xỉ 65 g) ở nhiệt độ khoảng 65 °C để tạo ra 21,20 g 4-metyl-2-((3-(1-metylpipeidin-4-yl)propyl)amino)pyrimidin-5-cacbonitril.

Bước A:

Lò phản ứng lớt thủy tinh 100l được nạp 4-metyl-2-((3-(1-metylpipeidin-4-yl)propyl)amino)pyrimidin-5-cacbonitril (5,41 kg, 19,8 mol) và toluen (47,13 kg). Thể huyền phù tạo ra được khuấy và làm nguội đến khoảng 0°C đến -5°C. Tiếp theo, 1,0 M diisobutylaluminum hydrua (DIBAL-H) trong toluen (40,55 kg, 47,33 mol) được bổ sung, qua áp nitơ, trong khi vẫn duy trì nhiệt độ phản ứng bên trong ở <2°C. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, dung dịch phản ứng tạo ra được làm ấm đến khoảng từ 5°C đến 10°C và phản ứng được theo dõi để hoàn thành bằng HPLC. Etyl axetat (4,89 kg) lạnh, sau đó được bổ sung qua 30 phút và hỗn hợp tạo ra được khuấy trong từ 15 đến

20 phút. Hỗn hợp tạo ra (chứa 4-metyl-2 - ((3 (1-metylpiperidin-4-yl) propyl) amin) pyrimidin-5-carbaldehyt) được chuyển sang thiết bị nhận thủy tinh 100l và được rửa sạch với toluen (1,00 kg).

Quy trình khác để điều chế 4-metyl-2-((3-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl)amino)pyrimidin-5-carbaldehyt như sau. 4-metyl-2-((3-(1-metylpiperidin-4-yl)propyl)amino)pyrimidin-5-cacbonitril (“hợp chất 1-E-2”) được hòa tan trong axit axetic (1,32 kg trên mỗi kg của hợp chất 1-E-2). Chất xúc tác ở thể rắn dạng hạt mịn được bao gồm chủ yếu niken được dẫn xuất từ hợp kim nicken-nhôm, như niken Raney, loại 3202, (55% khối lượng/khối lượng thể huyền phù trong nước, 0,29 g trên mỗi g hợp chất 1-E-2) được bổ sung và phản ứng được đặt dưới môi trường chứa H_2 , ($p(H_2) = 1 - 1,3$ bar) ở $T = 25$ °C. Thời điểm phản ứng hoàn thành khi được đánh giá là có không lớn hơn khoảng 3% hợp chất 1-E-2 còn lại, hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được trung hòa đến độ pH = 7 với dung dịch kali cacbonat chứa nước (50% khối lượng/khối lượng). Succinic anhydrua (0,185 g trên mỗi g của lượng ban đầu của hợp chất 1-E-2) được bổ sung. Toluene (4,5 g trên mỗi g của lượng ban đầu của hợp chất 1-E-2) được bổ sung và kali cacbonat chứa nước 50% bổ sung được bổ sung để điều chỉnh độ pH của dung dịch đến độ pH > 9, theo một số phương án đến độ pH = 9,5. Các lớp trong môi trường hữu cơ chứa nước hai pha như vậy được tách ra và lớp chứa nước được rửa sạch một lần với toluene (0,5 g trên mỗi g của lượng ban đầu của hợp chất 1-E-2). Các lớp hữu cơ được thống nhất sau đó được chiết với dung dịch chứa nước ở độ pH bằng hoặc ít hơn khoảng 4, theo một số phương án ở độ pH khoảng 3,5. Theo một số phương án, dung dịch như vậy chứa 8% dung dịch HCL chứa nước (1,01 g trên mỗi g của lượng ban đầu của hợp chất 1-E-2). Pha chứa nước này, chứa 4-metyl-2 - ((3 (1-metylpiperidin-4-yl) propyl) amin) pyrimidin-5-carbaldehyt, được sử dụng mà không có thêm phản ứng phụ trong bước A-1 tiếp theo. Dung dịch carbaldehyt được điều chế như vậy có thể được sử dụng trong các bước tiếp theo để điều chế các hợp chất theo sáng chế, như các hợp chất 2, 2,1 và 3.

Bước A-1. Theo một số phương án, trong bình riêng natri sulfít (1,2 đương lượng (equivalents - eq) so với lượng ban đầu của hợp chất 1-E-2), 1,2-diamino-3,5-dimetylbenzen dihydrochlorua (1,2 đương lượng (eq) so với lượng ban đầu của hợp chất 1-E-2) và nước (5,74 g trên mỗi g của lượng ban đầu của hợp chất 1-E-2) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Axit hydrochloric (37%, 0,24 g trên mỗi g của lượng ban đầu

của hợp chất 1-E-2) được bổ sung và phản ứng được làm nóng đến 50°C trong vòng 20 phút và luồng khí được lưu thông qua dung dịch. Hợp chất B33 trong dung dịch chứa nước, được điều chế chẳng hạn như được chỉ ra ở trên, được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này qua 1,5h. Phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ khoảng 55-60°C trong khoảng thời gian xấp xỉ từ 1 đến 2,5 giờ. Trong bước tiếp theo, các chất rắn được lọc ra và 2-metyltetrahydrofuran (7,18 g trên mỗi g của lượng ban đầu của hợp chất 1-E-2) được bổ sung vào phần lọc. Trong bước tiếp theo, 30% NaOH_(chứa nước) (1,1-1,2 g trên mỗi g của lượng ban đầu của hợp chất 1-E-2) được bổ sung để điều chỉnh độ pH đến xấp xỉ 9,5-11,5. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng tới 45-50°C trong 15 phút. Lớp chứa nước được loại bỏ, và nước (0,65 g trên mỗi g của lượng ban đầu của hợp chất 1-E-2) và 30% NaOH_(chứa nước) (0,18 g trên mỗi g của lượng ban đầu của hợp chất 1-E-2) được bổ sung vào lớp hữu cơ, mà được làm nóng đến 45-50°C trong 5-15 phút. Lớp chứa nước trong môi trường hai pha tạo ra được lấy ra và bỏ đi, và nước (0,62 g trên mỗi g của lượng ban đầu của hợp chất 1-E-2) được bổ sung vào lớp hữu cơ do đó tạo thành môi trường hai pha khác, mà được làm nóng đến 45-50°C trong 5-15 phút. Lớp chứa nước từ môi trường hai pha như vậy được lấy ra và bỏ đi, xyclohexan được bổ sung vào lớp hữu cơ, mà được làm nóng đến 45-50°C, và hợp chất 2 thể rắn thu được bằng cách làm nguội nó đến 0-5°C, kết tinh hợp chất 2 ra khỏi nó, và tách ra nó bằng cách lọc.

Bước B:

Dung dịch chứa nước/ axit sulfuric lạnh (27,05 kg/2,26 kg) được bổ sung vào mỗi, lò phản ứng 100l Hastelloy và lò phản ứng lót thủy tinh 100l. Dung dịch axit chứa nước tạo ra được khuấy và làm nguội đến khoảng từ 2°C đến 5°C. Duy trì nhiệt độ <30°C ở tất cả các lần, 50% (theo thể tích) của hỗn hợp được điều chế trong bước A ở trên được bổ sung vào mỗi dung dịch axit sulfuric chứa nước. Thể huyền phù tạo ra được kiểm tra độ pH (độ pH mục tiêu là 4 - 5)) và được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C trong khoảng từ 1,5 đến 2 giờ. Các thể huyền phù sau đó được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 15°C và độ pH của các thể huyền phù được điều chỉnh đến độ pH xấp xỉ từ 11 đến 12, bằng cách bổ sung 6N natri hydroxit (16,12 kg, 81,42 mol), qua 20 phút. Các hỗn hợp tạo ra sau đó được khuấy thêm từ 15 đến 20 phút, sự đảo trộn sau đó được dừng lại và các pha được cho phép để tách riêng.

Các pha hữu cơ được lấy ra từ phía trên cùng của mỗi lò phản ứng qua chân không và được kết hợp. Sau đó, pha chứa nước và các pha dầu ở giữa được tháo qua van đáy của mỗi lò phản ứng và được bỏ đi. Pha hữu cơ kết hợp được cô đặc ở xấp xỉ 40°C để tạo ra thể rắn. Chất rắn này chuyển tới các khay làm khô và được làm khô (60 Torr, 30-35°C) qua đêm để tạo ra chất rắn 4-metyl-2 - ((3 (1-metylpiperidin-4-yl) propyl) amin) pyrimidin-5-carbaldehyt.

Bước C:

Trong lò phản ứng lót thủy tinh 100l, natri metabisulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) (1,96 kg, 9,79 mol) được hòa tan trong nước tinh khiết (54,63 kg), theo sau là sự bổ sung của 3,5-dimetyl-1,2-benzendiamin-2HCl (2,07 kg, 9,86 mol) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng 20-25°C thành dung dịch đồng nhất. Tiếp theo, axit hydrochloric được cô đặc (1,65 kg, 16,79 mol) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung 4-metyl-2 - ((3 (1-metylpiperidin-4-yl) propyl) amin) pyrimidin-5-carbaldehyt, được điều chế như trong bước B ở trên (2,74 kg, 9,79 mol) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng 23-27°C thành dung dịch đồng nhất. Hỗn hợp tạo ra được làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng 57-62°C và được theo dõi đến khi hoàn thành bằng HPLC.

Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng 20-25°C và sau đó một nửa thể tích (xấp xỉ 30 L) được bổ sung sau đó, qua máy bơm định lượng, đến hệ thống lò phản ứng thủy tinh khuấy 50l chứa dung dịch kali cacbonat (3,9 kg, 28,2 mol) được hòa tan trong nước tinh khiết (15 kg), dẫn đến sự tạo ra kết tủa. Các sản phẩm kết tủa được khuấy trong xấp xỉ 1 giờ và sau đó được để lắng xuống. Các chất nổi trên bề mặt rõ ràng (xấp xỉ 20 L) được lấy ra từ phía trên cùng của hệ thống lò phản ứng 50l và nước tinh khiết (xấp xỉ 20 kg) được bổ sung. Hỗn hợp tạo ra được khuấy trong 10 phút, được lọc, rửa sạch với nước (13 kg) và làm khô ở 35-40°C trong chân không để tạo ra chất rắn [5-(4,6-dimetyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-4-metyl-pyrimidin-2-yl]-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propyl]-amin, hợp chất 2. MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393$, ^1H NMR (600 MHz, Metanol- d_6) δ , 1,38-1,43 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 2H), 1,53-1,61 (br m, 1H), 1,64-1,71 (m, 2H), 1,90-1,96 (br m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,78-2,86 (br m, 2H), 3,15-3,36 (m, 2H), 3,36-3,47 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 8,44 (br s, 1H).

Bước D: Sự điều chế Hemi-Tartrat của [5-(4,6-dimetyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-4-metyl-pyrimidin-2-yl]-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propyl]-amin.

Trong lò phản ứng Hastelloy 100 L, [5-(4,6-dimetyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-4-metyl-pyrimidin-2-yl]-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propyl]-amin, được điều chế như được nêu ở trên (6,58 kg, 15,56 mol) được hòa tan trong môi trường chứa ít nhất một rượu alkyl bậc thấp, mà theo một phương án etanol được biến tính (31,00 kg), ở khoảng từ 48°C đến 52°C, etanol biến tính là hỗn hợp 95: 5 (tỷ lệ thể tích) etanol: 2-propanol.

Sau khi khuấy trong 15 phút, dung dịch mờ tạo ra được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng 25-30°C. Magie sulfat (0,60 kg) được bổ sung và hỗn hợp tạo ra được khuấy thêm 30 phút. Magie sulfat được lọc qua xelit (0,30 kg) và dung dịch trong suốt tạo ra (theo chuẩn độ Karl Fischer, hàm lượng nước đo được = 0,22%) được chuyển đến lò phản ứng lót thủy tinh 100l sạch và được đun ở khoảng 48-52°C. Dung dịch chứa axit L - (+) - tartaric (1,16 kg, 7,73 mol) trong môi trường chứa ít nhất một rượu alkyl bậc thấp, mà theo một phương án etanol được biến tính (10,0 kg) được nạp vào các lò phản ứng qua 20 phút. Hỗn hợp rượu muối hemitartrat tạo ra được làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng 70-75°C và sau đó được hóa già. Chất sệt màu vàng tạo ra được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng 0-5°C trong khoảng thời gian 2 giờ và sau đó được hóa già trong 20 phút. Sản phẩm (như chất kết tủa) được lọc, rửa sạch với etanol biến tính lạnh (5,20 kg), sau đó làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng 75-80°C trong chân không để tạo ra [5-(4,6-dimetyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-4-metyl-pyrimidin-2-yl]-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propyl]-amin, như muối rắn Hemi-Tartrat tương ứng của nó, hợp chất 2.1. Bởi vì nhiều hơn một sự kết tinh được thực hiện theo sáng chế, sự kết tinh được đề cập ở trên đến hợp chất 2.1 đôi khi được coi là sự kết tinh đầu tiên. Khi kèm theo thuật ngữ sự kết tinh trong suốt bản mô tả này, các thuật ngữ gốc được sử dụng cho mục đích tham khảo, và việc sử dụng một số thuật ngữ gốc không nhất thiết có nghĩa là các hoạt động tương ứng được đặc trưng bởi các thuật ngữ gốc trước cũng nhất thiết phải được thực hiện.

Bước E: Sự kết tinh lại

Phương pháp E-S. Trong lò phản ứng Hastelloy 100l, Hemi-Tartrat của [5-(4,6-dimetyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-4-metyl-pyrimidin-2-yl]-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propyl]-amin, hợp chất 2.1, được điều chế như trong bước D ở trên (5,19 kg, 11,10

mol) được hòa tan trong môi trường chứa rượu alkyl bậc thấp, mà theo một phương án là dung môi hydroalcoholic, mà theo một phương án là hỗn hợp của etanol biến tính (32,40 kg) và nước (2,62 kg) ở khoảng 75-78°C. Dung dịch tạo ra được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng 50-55°C và được lọc hoàn thiện (để loại bỏ các hạt lạ bất kỳ) vào trong lò phản ứng lót thủy tinh 100l sạch, tiếp theo là rửa với etanol biến tính (4,15 kg). Dung môi có chứa ít nhất một rượu alkyl bậc thấp, mà theo một phương án etanol được biến tính (25,62 kg) được bổ sung và các dung dịch tạo ra được khuấy và làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng 78-80°C để chưng cất theo cách làm bay hơi khỏi 51l dung môi. Dung dịch tạo ra được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng 55-60°C và dung môi được bổ sung chứa ít nhất một rượu alkyl bậc thấp, mà theo một phương án etanol được biến tính (27,63 kg) được bổ sung, tiếp theo là làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng 78-80°C để chưng cất theo cách làm bay hơi khỏi 27l của dung môi. Dung dịch tạo ra sau đó được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng 50-55°C, được tạo hạt với các hạt hợp chất 2.1 (2,0 g, 4,3 mmol), sau đó tiếp tục được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng 18-22°C và sau đó khuấy trong 1 giờ. Kết tủa tạo ra được lọc, được rửa với etanol biến tính (5,00 kg) và làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng 75-80°C trong chân không để tạo ra chất rắn Hemi-Tartrat của [5-(4,6-dimetyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-4-metyl-pyrimidin-2-yl]-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propyl]-amin (hợp chất 2.1); điểm nóng chảy là 179°C.

Phương pháp E-T. Quy trình khác dùng cho sự kết tinh của hợp chất 2.1; Hemi-Tartrat của [5-(4,6-Dimetyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-4-metyl-pyrimidin-2-yl]-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propyl]-amin: lò phản ứng 500ml được nạp [5-(4,6-dimetyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-4-metyl-pyrimidin-2-yl]-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propyl]-amin Hemi-Tartrat (24,0 g, 25,7 mmol) và môi trường chứa rượu alkyl bậc thấp, mà theo một phương án là môi trường có chứa ít nhất một rượu alkyl bậc thấp, mà theo một phương án là rượu, mà theo một phương án là metanol (63,0 g). Hỗn hợp tạo ra được làm ấm đến 50°C trong 15 phút, cho đến khi tất cả các chất rắn được quan sát hòa tan hết. Môi trường chứa rượu alkyl bậc thấp, mà theo một phương án là môi trường có chứa ít nhất một rượu alkyl bậc thấp, mà theo một phương án là etanol được biến tính (105,0 g) sau đó được bổ sung và dung dịch tạo ra được lọc (ở 50°C) để loại bỏ các hạt bất kỳ còn lại. Phần lọc được làm nóng nhanh để hồi lưu, sau đó được làm nguội đến khoảng 60°C, trước khi tạo hạt với các tinh thể của hợp chất 2.1. Hỗn hợp

tạo ra trải qua biên dạng nhiệt độ như sau cho sự kết tinh: 1 giờ ở 60°C, làm nguội đến 40°C qua 2 giờ, sưởi ấm đến 50°C qua 1 giờ, làm nguội đến 30°C qua 2 giờ, làm nóng đến 40°C qua 1 giờ, làm nguội đến 20°C hơn 2 giờ, làm nóng đến 30°C qua 1 giờ, làm nguội đến 10°C qua 2 giờ, làm nóng đến 20°C qua 1 giờ, sau đó làm nguội đến 0°C qua 2 giờ. Thể huyền phù tạo ra được duy trì ở 0°C trong 7 giờ, sau đó kết tủa rắn tạo ra được tách ra bằng cách lọc hút, được rửa sạch với etanol biến tính (3 x 30,0 g) và làm khô *trong chân không* ở 40 °C để tạo ra hợp chất 2.1 là chất rắn dạng tinh thể màu trắng. Fig. 6 thể hiện các biên dạng phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) và phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của hợp chất 2.1.

Bởi vì nhiều hơn một sự kết tinh được thực hiện theo sáng chế, sự kết tinh lại được đề cập đến ở trên cho hợp chất 2.1 đôi khi được xem là sự kết tinh thứ hai. Cho dù được kết tinh lại theo phương pháp ES hoặc ET, ¹H NMR của mẫu của các Hemi-Tartrat khan của [5-(4,6-dimetyl-1*H*-benzoimidazol-2-yl)-4-metyl-pyrimidin-2-yl]-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propyl]-amin, hợp chất 2.1: ¹H NMR (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ, 8,44 (br, s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 4,35 (s, 1 H), 3,35-3,48 (m, 4 H), 2,76-2,89 (o, m, 2 H), 2,75 (s, 3H), 2,54 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H), 1,88-1,99 (br, m, 2 H), 1,34-1,75 (m, o, 7 H).

Hợp chất 2.1 có khả năng tạo dung dịch chứa nước ở nhiệt độ phòng trong khoảng 1,1 g/ml. Hợp chất này là chất hút ẩm. Nó chuyển thành hợp chất 3 ở độ ẩm tương đối 70% ở trên, và nó tạo thành hợp chất tetrahydrat 3 trong dung dịch chứa nước.

Các phương án của hợp chất 2.1 thu được như được mô tả trong ví dụ 3 này có độ tinh khiết bằng hoặc khoảng 98,95% các phương án điều chế sự kết tinh lại của hợp chất giống nhau với độ tinh khiết bằng hoặc khoảng 99,23%. Độ tinh khiết thay đổi khi sự kết tinh lại của hợp chất 2.1 được thể hiện trong bảng 1. Các tạp chất I1 - I11 và A1 - A19 được chỉ ra theo sự thay đổi của các bảng được trình bày trong tài liệu này được đặc trưng trong bảng 9 và các cấu trúc hóa học kết hợp của nó trong ví dụ 11, và cũng trong bảng 1 và 7.

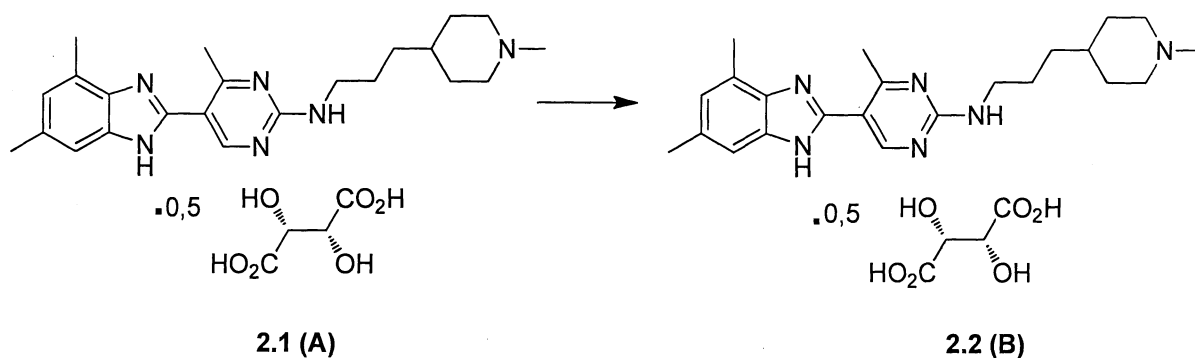
Bảng 1

Tạp chất	m/z [M+H] ⁺	Thời gian lưu giữ tương đối (RRT)	Độ tạp chất trung bình (%) của hợp chất 2.1 trước khi kết tinh lại	Độ tạp chất trung bình (%) của hợp chất 2.1 sau khi kết tinh lại
I1 hoặc A1	278	0,32	na	nd
A2	276	0,48	0,01	nd
I3 hoặc A3	277	0,73	nd	nd
A4	395	0,81	0,03	nd
I5 hoặc A5	653	0,86	0,24	0,154
A6	unk	0,87	nd	0,01
A7	274/733	0,89	0,09	0,06
A8a và A8b	653/ unk	0,91	0,11	0,02
I8 hoặc A9	505	0,93	0,02	0,02
A10	unk	0,95	0,03	0,01
A11	unk	0,97	0,02	0,01
A12	unk	0,98	0,02	0,02
Hợp chất 2.1	393	1,00	98,95	99,23
A13	unk	1,03	nd	0,01
I7 hoặc A14	407	1,04	0,18	0,23
A15	unk	1,048	nd	Nd
A16	unk	1,057	nd	0,01
A17	unk	1,064	0,01	0,03
A18a và A18b	512/409	1,07	0,08	0,04
A19	unk	1,08	0,03	0,01
A20	unk	1,10	0,06	0,04
A21	unk	1,14	0,04	Nd
A22	847	1,17	0,05	0,02

Chữ viết tắt được dùng trong bảng trên: nd = không phát hiện thấy, unk = không biết, na = không được phân tích

Như được thể hiện trên Fig.6, dạng khan 2.1 cho thấy tổn hao trọng lượng 0,3% ban đầu lên đến 170°C của độ ẩm bề mặt, và tiếp theo là tổn hao trọng lượng hệ số tỷ lệ thích hợp (0,5 mol) của axit tartaric (xấp xỉ 15%, 16,05 % theo lý thuyết). Điểm nóng chảy là thu nhiệt khá sắc nét với đỉnh cao nhất ở 184°C.

Ví dụ 4: Ví dụ 4-1 và 4-2. Sự điều chế 5-(4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-metyl-N-[3-(1-metyl-4-piperidiny)-propyl]-2-pyrimidinamin 2,3-dihydroxybutandioat (1: 0,5), chất đa hình B hợp chất 2.2, từ hợp chất 2.1.



Ví dụ 4-1. Trong ống thủy tinh 10 mL được trang bị thanh khuấy từ tính, 5 (4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl) -4-metyl-N- [3 (1-metyl-4-piperidiny) propyl] -2-pyrimidinamin 2,3-dihydroxybutandioat (1: 0,5), hợp chất 2.1 (1 g) được hòa tan trong nước (10 mL) ở nhiệt độ phòng (22°C). Dung dịch màu vàng trong được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó được làm nguội đến 2,5°C trong 2 giờ, trước khi sản phẩm được tách ra bằng cách lọc và làm khô trong chân không qua đêm ở 55°C để tạo ra 0,9 g hợp chất 2.2 (hàm lượng nước 4,9%).

Ví dụ 4-2. Theo các phương án khác, hợp chất 2.2 được điều chế như sau. Trong ống thủy tinh 10 mL được trang bị một thanh khuấy từ tính, 5 (4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl) -4-metyl-N- [3 (1-metyl-4-piperidiny) propyl] -2-pyrimidinamin 2,3-dihydroxybutandioat (1: 0,5), hợp chất 2.1 (0,5 g) được hòa tan trong hỗn hợp nước (4,5 ml) và 2-propanol (0,5 ml) ở 50°C. Dung dịch màu vàng trong được làm nguội đến 10°C trong vòng 2 giờ dẫn đến sự kết tinh của chất rắn màu trắng. Thể huyền phù dày tạo ra được giữ ở 10°C qua đêm, sau đó sản phẩm được tách ra bằng cách lọc và làm khô trong chân không trong 21 giờ để tạo ra 0,43 g hợp chất 2.2.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRD) theo một phương án của hợp chất 2.2, ví dụ 4.2, được thể hiện trên Fig.1, và các danh sách đỉnh XRD được thể hiện trong bảng 2 và 2.1. Fig.8 thể hiện các biên dạng phân tích nhiệt quét vi sai (DCS) và phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của hợp chất 2.2.

Bảng 2

Danh sách đỉnh XRD theo một phương án của hợp chất 2.2
với cường độ tương đối ít nhất là 9%

Vị trí [$^{\circ}2\theta$]	Khoảng cách - d [Å]	Cường độ (đếm)	Cường độ tương đối (%)
6,96	12,69	186	11,1
7,67	11,52	586	34,8
8,26	10,70	291	17,3
8,63	10,24	256	15,2
9,91	8,92	413	24,6
11,34	7,80	153	9,1
12,09	7,31	344	20,5
13,66	6,48	1682	100,0
14,73	6,01	579	34,4
16,85	5,26	677	40,2
18,21	4,87	385	22,9
19,24	4,61	279	16,6
20,89	4,25	417	24,8
23,25	3,82	1378	81,9
23,98	3,71	611	36,3
25,04	3,55	296	17,6
26,25	3,39	318	18,9

Bảng 2.1

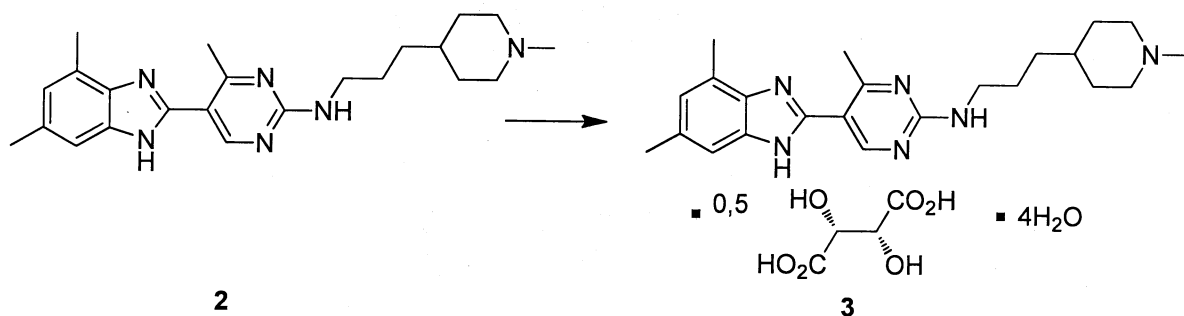
Danh sách đỉnh XRD theo một phương án của hợp chất 2.2
với cường độ tương đối ít nhất là 20%

Vị trí [2θ]	Khoảng cách - d [Å]	Cường độ (đếm)	Cường độ tương đối (%)
7,67	11,52	586	34,8
9,91	8,92	413	24,6
12,09	7,31	344	20,5
13,66	6,48	1682	100,0
14,73	6,01	579	34,4
16,85	5,26	677	40,2
18,21	4,87	385	22,9
20,89	4,25	417	24,8
23,25	3,82	1378	81,9
23,98	3,71	611	36,3

Hợp chất 2.2 có tính ổn định vật lý chỉ khi được lưu trữ trong lọ kín chặt ở điều kiện môi trường xung quanh. Hợp chất 2.2 có sẵn tính hút nước và chuyển thành hợp chất 3 khi được tiếp xúc với môi trường.

Khi tinh chế bằng cách kết tinh lại hợp chất 2.1 được thử bằng cách sử dụng các điều kiện thay thế, như bằng cách sử dụng nước: 2-propanol (90:10, theo tỷ lệ trọng lượng) và qua đêm làm khô trong chân không ở 55°C, hợp chất 2.1 được mong đợi, nhưng thay vào đó hợp chất 2.2 đã thu được. Trong quá trình kết tinh lại thay thế khác bằng cách sử dụng nước và sau đó tách ra bằng cách lọc và làm khô trong chân không trong 21 giờ, hợp chất 2.2 cũng thu được thay cho hợp chất 2.1 được mong đợi. Ngược lại, sự kết tinh lại của hợp chất 3 không thể hiện sự tạo ra hiện tượng đa hình này, nhưng nó tạo ra một hình thức đơn lẻ đặc trưng của hợp chất tương tự.

Ví dụ 5. Sự điều chế 5-(4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-metyl-N-[3-(1-metyl-4-piperidinyl)-propyl]-2-pyrimidinamin 2,3-dihydroxybutandioat tetrahydrat (1:0,5: 4), hợp chất 3, từ hợp chất 2 bazơ tự do.



Lò phản ứng thủy tinh với máy khuấy cơ được nạp 5 -(4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-metyl-N-[3-(1-metyl-4-piperidinyl)propyl]-2-pyrimidinamin), hợp chất 2 (10,0 g, 25,2 mmol (xét nghiệm hiệu chỉnh làm phù hợp với lượng tương đương tùy thuộc vào độ tinh khiết)), axit L - (+) - tartaric (1,90 g, 12,5 mmol) và nước (75,1 g) ở 20°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng để hồi lưu cho đến khi chất rắn được hòa tan hoàn toàn. Dung dịch trong sau đó được làm nguội đến 35°C và tạo các hạt tinh thể 5-(4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-metyl-N-[3-(1-metyl-4-piperidinyl)-propyl]-2-pyrimidinamin Tetrahydrat 2,3-dihydroxybutandioat (1: 0,5: 4), hợp chất 3.S (được điều chế trong ví dụ 6) được bổ sung vào. Sau khi làm nguội dần tới 5°C qua đêm, các sản phẩm được tách ra bằng cách lọc hút và bánh lọc được rửa sạch với nước (10 g). Chất rắn được làm khô trong chân không (tại ca. 200 mbar) với khí được xả ra để tạo ra hợp chất 3 theo tiêu đề (93,2% sản lượng). Bảng 3 và Fig.2 hiển thị các biên dạng tạp chất của các hợp chất 2 và 3, theo ví dụ này, cho thấy biên dạng tạp chất hợp chất 3 được giảm đáng kể so với biên dạng tạp chất của hợp chất 2.

Bảng 3

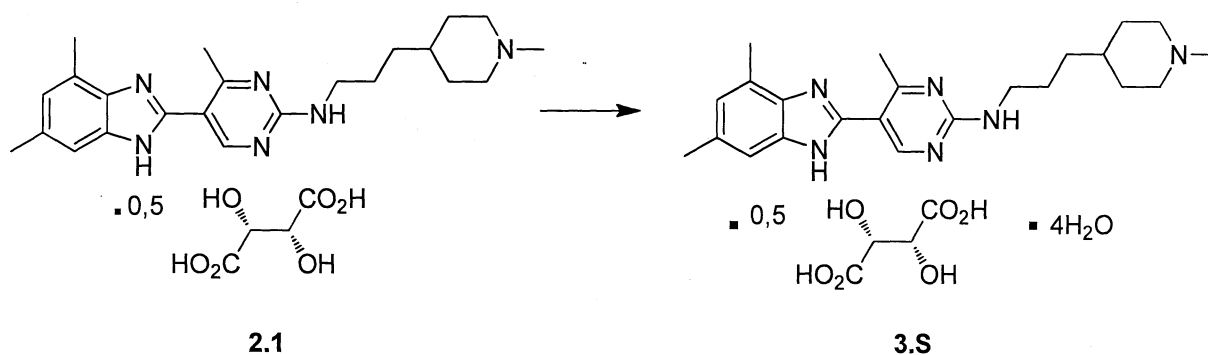
Biên dạng tạp chất cho các hợp chất 2 và 3, (ví dụ 5)

	Hợp chất 2	Hợp chất 3
Tạp chất 1 (I1)	0,03	0
Tạp chất 2 (I2)	0	0
Tạp chất 3 (I3)	0,04	0
Tạp chất 4 (I4)	0,18	0,03
Tạp chất 5 (I5)	0,37	0,05
Tạp chất 6 (I6)	0,07	0
Tạp chất 7 (I7)	0,17	0,05

Tạp chất 8 (I8)	0,15	0,14
Tạp chất 9 (I9)	0,08	0,06
Tạp chất 10 (I10)	0,09	0

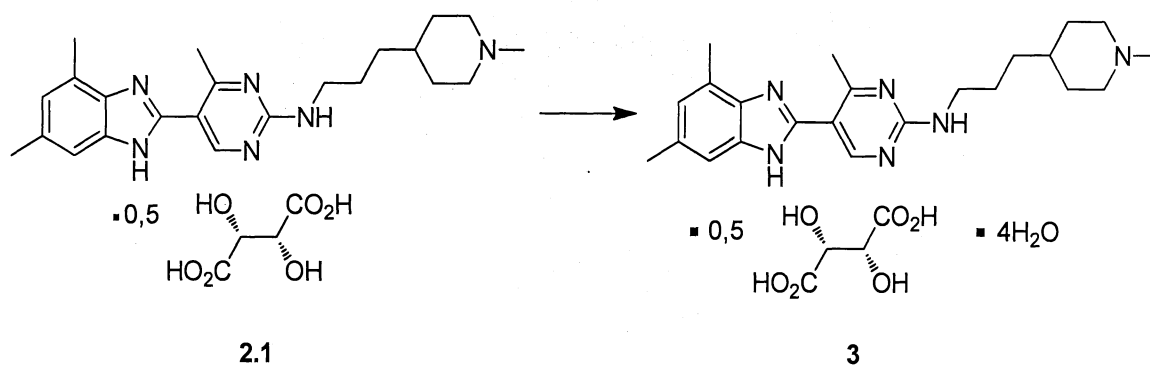
Các biên dạng DSC và TGA của hợp chất 3 (Fig.7) cho thấy sự mất nước 12,7% ban đầu trước khi 100°C, tương ứng với xấp xỉ 4 mol nước (13,3% được tính) tiếp theo là tổn hao trọng lượng 12,8% của axit tartaric. Điểm nóng chảy là thu nhiệt sắc nét với đỉnh cao nhất ở 97,5°C, và thu nhiệt ở 184°C, mà là đặc trưng của dạng khan, không còn hiện diện.

Ví dụ 6. Sự điều chế các tinh thể tạo hạt-5-(4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-metyl-N-[3-(1-metyl-4-piperidinyl)-propyl]-2-pyrimidinamin hydrat 2,3-dihydroxybutandioat (1: 0,5: 4), hợp chất 3.S, mà được sử dụng, chẳng hạn, trong việc tạo hạt được mô tả trong ví dụ 7.



Trong ống thủy tinh với thanh khuấy từ tính, (5-(4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-metyl-N-[3-(1-metyl-4-piperidinyl)propyl]-2-pyrimidinamin 2,3-dihydroxybutandioat (1: 0,5)), hợp chất 2.1 (thô) được hòa tan trong nước ở 60°C. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó được khuấy qua đêm. Thể huyền phù màu vàng được tạo thành. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 2,5°C trong 1,5 giờ, chất rắn được tách ra bằng cách lọc và rửa sạch với nước để tạo ra 5-(4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-metyl-N-[3-(1-metyl-4-piperidinyl)-propyl]-2-pyrimidinamin 2,3-dihydroxybutandioat hydrat (1: 0,5: 4), hợp chất 3.S.

Ví dụ 7. Sự điều chế 5-(4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-metyl-N-[3-(1-metyl-4-piperidinyl)-propyl]-2-pyrimidinamin 2,3-dihydroxybutandioat hydrat (1: 0,5: 4), hợp chất 3, từ hemitartrat khan, hợp chất 2.1.



Lò phản ứng thủy tinh có vỏ bọc được nạp 5 (4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl) -4-metyl-N- [3 (1-metyl-4-piperidinyl) propyl] -2 -pyrimidinamin 2,3-dihydroxybutandioat (1: 0,5), hợp chất 2.1 (60,0 g, 121,9 mmol) và nước (280,0 g) ở 20°C. Chất rắn được hòa tan bằng cách làm nóng hỗn hợp phản ứng với $T \geq 58^\circ\text{C}$. Các dung dịch màu vàng trong được lọc (lọc hoàn thiện) và các bộ lọc rửa sạch với nước (20,0 g). Phần lọc được làm nguội đến $T \leq 40^\circ\text{C}$ và được tạo hạt với 5- (4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl) -4-metyl-N- [3 (1-metyl-4-piperidinyl) propyl] -2-pyrimidinamin hydrat 2,3-dihydroxybutandioat (1: 0,5: 4), hợp chất 3.S (0,01 g). Thê huyền phù mỏng được khuấy ở $T = 35 - 40^\circ\text{C}$ trong 1 giờ, sau đó được làm nguội từng bước tới 5°C , dẫn đến sự kết tinh của sản phẩm. Bởi vì nhiều hơn một sự kết tinh được thực hiện theo sáng chế, sự kết tinh được đề cập ở trên cho hợp chất 3 đôi khi được xem là sự kết tinh thứ ba. Đôi khi được coi là sự kết tinh thứ hai nếu hợp chất 2.1 chỉ được kết tinh một lần. Thê huyền phù được giữ ở $T = 5^\circ\text{C}$ trong 4 giờ, trước khi sản phẩm được tách ra bằng cách quay ly tâm. Các bánh sản phẩm được rửa sạch bằng nước (104,0 g). Chất rắn được làm khô trong chân không (200-300 mbar) ở 20-30°C trong 28 giờ với khí được xả ra để tạo ra hợp chất 3 theo tiêu đề (95% sản lượng). Hợp chất này có khả năng hòa tan vào nước khoảng 4,1 mg/ml ở nhiệt độ phòng. Nó ổn định trong điều kiện môi trường xung quanh, nhưng chuyển thành hợp chất 2.2 khi khử nước bằng cách làm nóng hoặc ở độ ẩm tương đối thấp. Biên dạng nhiễu xạ bột tia X (XRD) theo một phương án của hợp chất 3 được thể hiện trên Fig.4, và danh sách đỉnh XRD được thể hiện trong bảng 5, 6 và 6,1-6,3. Fig.9 hiển thị các biên dạng XRD cho các hợp chất 2.1, 2.2 và 3. Bảng 4 và Fig.3 hiển thị các biên dạng tạp chất cho các hợp chất 2.1 và 3, theo ví dụ này, mà là, như đã lưu ý đối với hợp chất 2, rằng biên dạng tạp chất của hợp chất 3 được giảm đáng kể so với biên dạng tạp chất của hợp chất 2.1. Các phương án của hợp chất 3 thu được như được mô tả trong

ví dụ 7 này có độ tinh khiết tương đương khoảng 99,86%. Hợp chất 3 thể hiện các tính năng hóa học phát triển thuận lợi: Sự tổng hợp của hợp chất 3 tạo ra sản lượng tái sản xuất cao (khoảng 95%, so với khoảng 85% đối với hợp chất 2.1); nó được tổng hợp bằng phương pháp luận đơn giản mà không cần chưng cất đồng sôi hoặc tiếp xúc với các lần khuấy kéo dài và làm nóng với sự có mặt của của MeOH/EtOH, mà có thể dẫn tới sự tạo ra của các sản phẩm phụ; nó thể hiện độ tinh khiết cao và có thể tái sản xuất, bao gồm việc loại bỏ một số tạp chất amin; và sự kết tinh có thể được thực hiện trong nước làm dung môi, không cần để đốt dịch cái, mà dẫn đến hóa học xanh tiết kiệm chi phí.

Bảng 4

Các biên dạng tạp chất của các hợp chất 2.1 và 3 (Ví dụ 7)

	Hợp chất 2.1	Hợp chất 3
Tạp chất 11 (I11)	0,98	0
Tạp chất 1 (I1)	0	0
Tạp chất 2 (I2)	0,07	0
Tạp chất 3 (I3)	0,29	0
Tạp chất 4 (I4)	0	0
Tạp chất 5 (I5)	0,03	0
Tạp chất 6 (I6)	0,29	0
Tạp chất 7 (I7)	0,67	0,18
Tạp chất 8 (I8)	0,06	0,02

Bảng 5

Danh sách đỉnh XRD theo một phương án của hợp chất 3 (Ví dụ 7)
cho các đỉnh với các cường độ tương đối > 5%

Vị trí [$^{\circ}2\theta$]	Khoảng cách - d [Å]	Cường độ (đếm)	Cường độ tương đối (%)
6,909	12,79	19018	20,7
6,963	12,70	13509	14,7
8,692	10,17	92032	100,0
11,957	7,40	5763	6,3

12,107	7,31	51083	55,5
12,419	7,13	6894	7,5
13,956	6,35	5038	5,5
14,463	6,12	6922	7,5
15,355	5,77	6205	6,7
15,393	5,76	5573	6,1
15,755	5,62	4416	4,8
16,304	5,44	15526	16,9
16,350	5,42	14203	15,4
17,051	5,20	6303	6,8
17,442	5,08	5085	5,5
18,445	4,81	7903	8,6
18,540	4,79	5021	5,5
19,265	4,61	23648	25,7
19,861	4,47	10731	11,7
19,906	4,46	10331	11,2
21,628	4,11	10197	11,1
21,734	4,09	79383	86,3
22,514	3,95	8529	9,3
23,115	3,85	4787	5,2
23,963	3,71	11967	13,0
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2
25,124	3,54	12475	13,6
26,434	3,37	8095	8,8
27,012	3,30	13716	14,9
30,257	2,95	5159	5,6
30,297	2,95	6434	7,0
30,449	2,94	7306	7,9

Bảng 6

Danh sách đỉnh XRD theo một phương án của hợp chất 3 (Ví dụ 7)
cho các đỉnh với các cường độ tương đối > 10%

Vị trí [$^{\circ}2\theta$]	Khoảng cách - d [Å]	Cường độ (đếm)	Cường độ tương đối (%)
6,909	12,79	19018	20,7
6,963	12,70	13509	14,7
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
16,304	5,44	15526	16,9
16,350	5,42	14203	15,4
19,265	4,61	23648	25,7
19,861	4,47	10731	11,7
19,906	4,46	10331	11,2
21,628	4,11	10197	11,1
21,734	4,09	79383	86,3
23,963	3,71	11967	13,0
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2
25,124	3,54	12475	13,6
27,012	3,30	13716	14,9

Bảng 6.1

Danh sách đỉnh XRD theo một phương án của hợp chất 3 (Ví dụ 7)
cho các đỉnh với các cường độ tương đối > 50%

Vị trí [$^{\circ}2\theta$]	Khoảng cách - d [Å]	Cường độ (đếm)	Cường độ tương đối (%)
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
21,734	4,09	79383	86,3
24,352	3,66	48026	52,2

Bảng 6.2

Danh sách đỉnh XRD theo một phương án của hợp chất 3 (Ví dụ 7)
cho các đỉnh với các cường độ tương đối > 20%

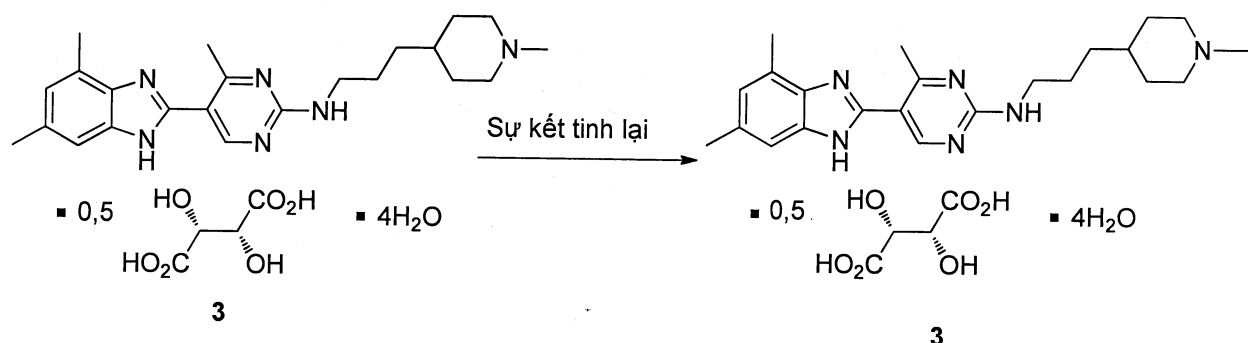
Vị trí [$^{\circ}2\theta$]	Khoảng cách - d [Å]	Cường độ (đếm)	Cường độ tương đối (%)
6,909	12,79	19018	20,7
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
19,265	4,61	23648	25,7
21,734	4,09	79383	86,3
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2

Bảng 3

Danh sách đỉnh XRD theo một phương án của hợp chất 3 (Ví dụ 7)
cho các đỉnh với các cường độ tương đối > 13%

Vị trí [$^{\circ}2\theta$]	Khoảng cách - d [Å]	Cường độ (đếm)	Cường độ tương đối (%)
6,909	12,79	19018	20,7
6,963	12,70	13509	14,7
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
16,304	5,44	15526	16,9
16,350	5,42	14203	15,4
19,265	4,61	23648	25,7
21,734	4,09	79383	86,3
23,963	3,71	11967	13,0
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2
25,124	3,54	12475	13,6
27,012	3,30	13716	14,9

Ví dụ 8. Sự kết tinh lại của 5-(4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-metyl-N-[3-(1-metyl-4-piperidiny)-propyl]-2-pyrimidinamin 2,3-dihydroxybutandioat hydrat (1:0,5:4), hợp chất 3.



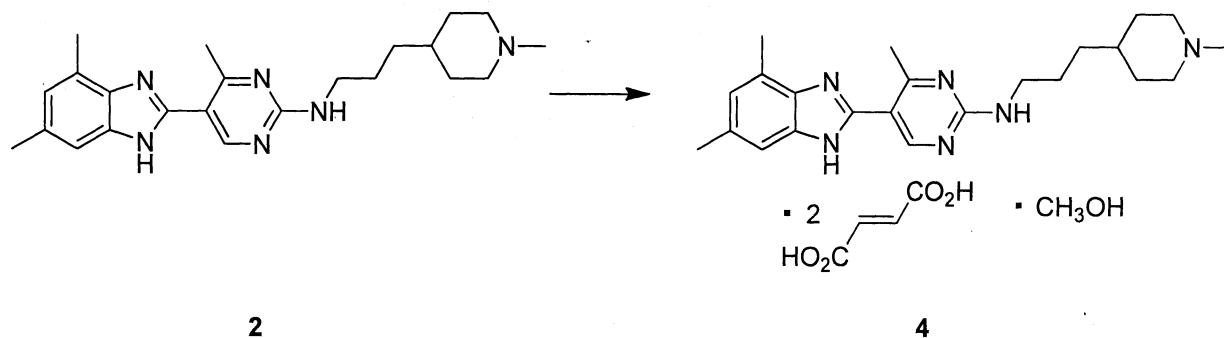
Trong lò phản ứng thủy tinh 500ml được trang bị với đầu dò nhiệt độ và máy khuấy cơ, 5 (4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl) -4-metyl-N- [3 (1-metyl- 4-piperidiny) propyl] -2-pyrimidinamin 2,3-dihydroxy-butandioat hydrat (1: 0,5: 4), hợp chất 3 (Ví dụ 5) (72,0 g, 133,4 mmol) được tạo hồ xi măng trong nước (400,0 g) ở 15 - 25°C. Thê huyền phù trắng sau đó được làm nóng đến 60°C trong vòng ca. 30 phút để hòa tan chất rắn hoàn toàn. Dung dịch màu vàng mong muốn tạo ra sau đó được bổ sung thê huyền phù của các tinh thể dạng hạt (0,36 g, 5 (4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl) -4-metyl-N- [3 (1-metyl-4 -piperidiny) propyl] -2-pyrimidinamin hydrat 2,3-dihydroxybutandioat (1: 0,5: 4), hợp chất 3.S, trong 2 ml nước, được khuấy ở 20-25°C trong 1 giờ). Thê huyền phù mỏng được giữ ở 40°C trong khoảng xấp xỉ 1 giờ, sau đó được làm nguội theo từng bước đến 5°C trong vòng tối thiểu là 9h. Nó được giữ ở 5°C qua đêm, trước khi sản phẩm được tách ra bằng cách quay ly tâm. Bởi vì nhiều hơn một sự kết tinh được thực hiện theo sáng chế, sự kết tinh lại được đề cập đến ở trên cho hợp chất 3 đôi khi được xem là sự kết tinh thứ tư. Nó đôi khi được gọi là sự kết tinh thứ ba khi hợp chất 2.1 chỉ được kết tinh một lần. Các bánh sản phẩm được rửa sạch bằng nước (99,0 g). Các sản phẩm ướt được làm khô ở nhiệt độ phòng/áp suất môi trường xung quanh trong 5 ngày để tạo ra hợp chất 3 theo tiêu đề (97% sản lượng), được kết tinh lại. Sau quá trìnhkết tinh lại theo ví dụ 8 này, hợp chất 3, mà trong giai đoạn kết tinh sơ bộ có độ tinh khiết là 99,86%, có độ tinh khiết tương đương hoặc khoảng 99,90%. Độ tinh khiết thay đổi theo sự kết tinh lại của hợp chất 3 được thể hiện trong bảng 7.

Bảng 7

Tạp chất	m/z [M+H] ⁺	Thời gian lưu giữ tương đối (RRT)	Các độ tạp chất trung bình (%) trong hợp chất 3 trước khi kết tinh lại	Các độ tạp chất trung bình (%) trong hợp chất 3 sau khi kết tinh lại
I1	278	0,32	n. d.	n. d.
A2	276	0,48	n. d.	n. d.
I3	277	0,73	n. d.	n. d.
A4	395	0,81	n. d.	n. d.
I5	653	0,86	0,02	n. d.
A6	unk	0,87	n. d.	n. d.
A7	274/733	0,89	n. d.	n. d.
A8a và A8b	653/ unk	0,91	n. d.	n. d.
I8	505	0,93	n. d.	n. d.
A10	unk	0,95	n. d.	n. d.
A11	unk	0,97	n. d.	n. d.
A12	unk	0,98	n. d.	n. d.
Hợp chất 3	393	1,00	99,86	99,90
A13	unk	1,03	n. d.	n. d.
I7	407	1,04	0,06	0,05
A15	unk	1,048	n. d.	n. d.
A16	unk	1,057	n. d.	n. d.
A17	unk	1,064	n. d.	n. d.
A18a và A18b	512/409	1,07	n. d.	0,02
A19	unk	1,08	n. d.	n. d.
A20	unk	1,10	n. d.	n. d.
A21	unk	1,14	0,04	0,04
A22	847	1,17	n. d.	n. d.

Chữ viết tắt được dùng trong bảng trên: nd = không phát hiện thấy, unk = không biết, na = không được phân tích

Ví dụ 9. Sự điều chế 5-(4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-metyl-N-[3-(1-metyl-4-piperidiny)-propyl]-2-pyrimidinamin fumarat metanolat (1: 2: 1), hợp chất 4.



Để bình thót cổ Erlenmeyer 500 ml chứa 10,012 g (0,0255 mol) 5-(4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-metyl-N-[3-(1-metyl-4-piperidiny)propyl]-2-pyrimidinamin), hợp chất 2, được bổ sung 6,2155 g axit fumaric (2,1 đương lượng) và thanh khuấy. Để hỗn hợp chất rắn, khoảng 300 ml theo tỉ lệ 1: 1 (tỷ lệ trọng lượng) của MeOH: EtOAc nóng được bổ sung khi làm nóng và khuấy đều. Thuật ngữ "dung môi nóng" được sử dụng ở đây sao cho dung môi như vậy được làm ấm dựa trên điểm sôi của dung môi đó. Theo một số phương án, MeOH: EtOAc nóng được sử dụng ở nhiệt độ khoảng 50°C đến 60°C. Dung môi bổ sung có thể được bổ sung cho đến khi tất cả các chất rắn được hòa tan hoàn toàn. Hỗn hợp dung dịch được cho phép đun ở nhiệt độ sôi thêm 10 phút để tạo ra dung dịch đồng nhất màu vàng. Hỗn hợp phản ứng được lấy ra từ tấm làm nóng và được cho phép làm nguội xuống nhiệt độ phòng (rt) trên đỉnh băng. Kết tủa được tạo thành từng cụm ở đáy bình thót cổ sau 2 ngày. 13,0702g 5-(4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-metyl-N-[3-(1-metyl-4-piperidiny)-propyl]-2-pyrimidinamin fumarat metanolat (1: 2: 1), hợp chất 4, như chất rắn kết tinh màu vàng nhẹ được thu lại bởi bộ lọc chân không. Các biên dạng XRD xác nhận mẫu duy nhất của muối fumarat mong muốn và theo phân tích khí IR-off, nguyên liệu này là metanol solvat của muối fumarat (4,1% tổn hao trọng lượng). Bảng 8 và Fig.5 hiển thị các biên dạng tạp chất cho các hợp chất 2 và 4.

Ngược lại với sự quan sát được thực hiện trong ví dụ 5 và 7, các phương án của hợp chất 4 thu được như được mô tả trong ví dụ 9 này có các biên dạng tạp chất mà không thể hiện sự cải thiện về tổng thể so với biên dạng tạp chất của hợp chất 2.

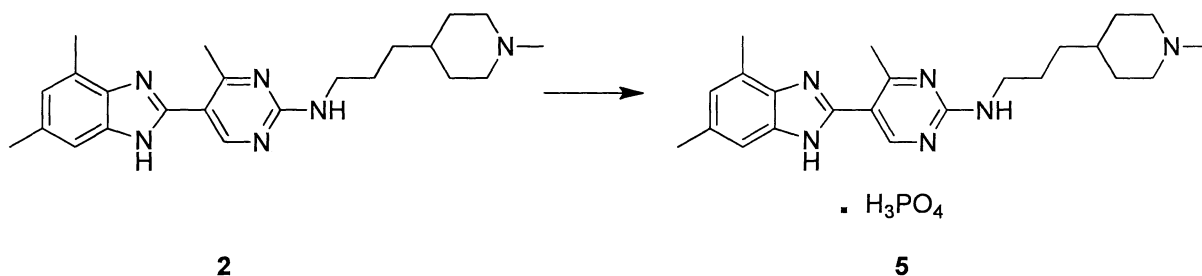
Ngoài ra, các xét nghiệm của các phương án của muối fumarat này đã chỉ ra các chế phẩm thay đổi bao gồm các hỗn hợp của mono- và di-fumarat. Hơn nữa, axit fumaric thể hiện khả năng hòa tan tương đối thấp hơn trong các dung môi mà thường thích hợp cho sự tạo thành muối.

Bảng 8

Biên dạng tạp chất của hợp chất 2 và 4 (Ví dụ 9)

	Hợp chất 2	Hợp chất 4
Tạp chất 1 (I1)	0,03	0
Tạp chất 2 (I2)	0	0,03
Tạp chất 3 (I3)	0,04	0
Tạp chất 4 (I4)	0,18	0,22
Tạp chất 5 (I5)	0,37	0,18
Tạp chất 6 (I6)	0,07	0,02
Tạp chất 7 (I7)	0,17	0,16
Tạp chất 8 (I8)	0,15	0,07
Tạp chất 9 (I9)	0,08	0
Tạp chất 10 (I10)	0,09	0,16

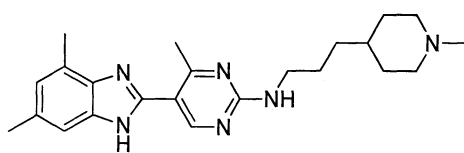
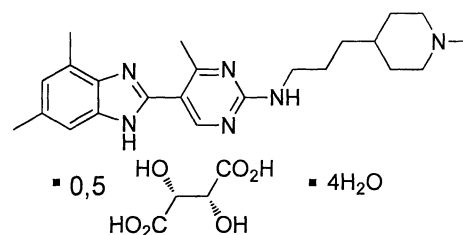
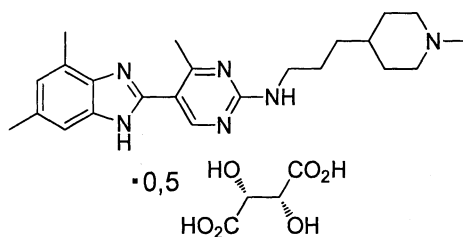
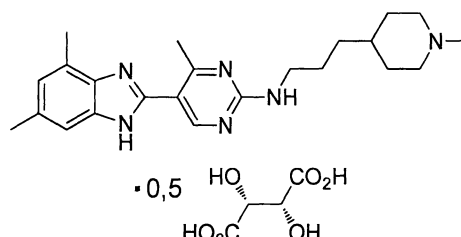
Ví dụ 10. Sự điều chế 5-(4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-metyl-N-[3-(1-metyl-4-piperidiny)-propyl]-2-pyrimidinamin phosphat (1: 1), hợp chất 5



Bình thốt cổ Erlenmeyer 50 ml chứa 500,32 mg (1,275 mmol) của 5-(4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-metyl-N-[3-(1-metyl-4-piperidiny)propyl]-2-pyrimidinamin), Hợp chất 2 và thanh khuấy, được bổ sung khoảng 20 ml dung môi 50:50 MeOH:EtOH nóng. Theo một số phương án, MeOH: EtOH nóng được sử dụng ở nhiệt độ khoảng 50°C đến 60°C. Thu được dung dịch màu vàng trong. Dung dịch được đưa vào nhiệt độ sôi trên tấm nóng khuấy đều, và 96μL axit photphoric (85% trong nước, 1,1 đương lượng) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng đã trở thành

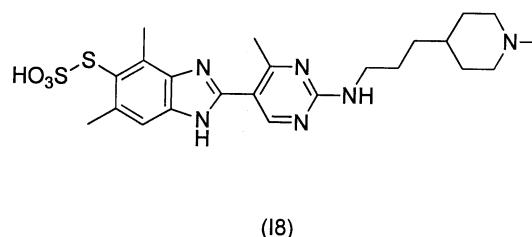
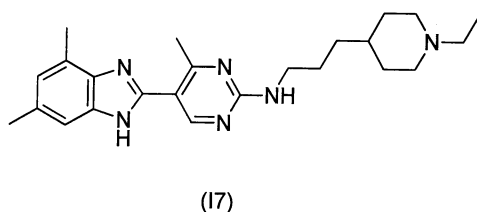
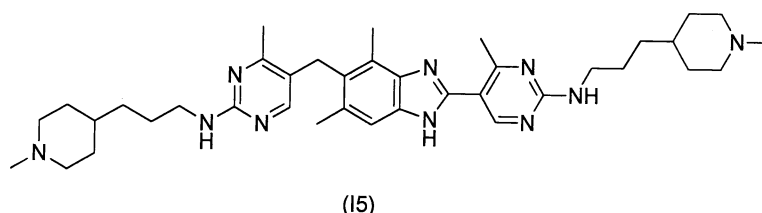
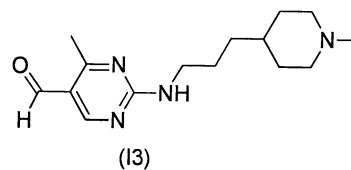
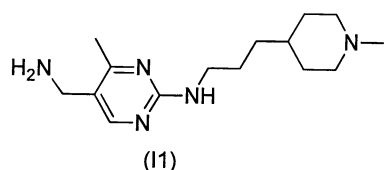
dạng vẩn đục khi axit được bổ sung nhưng nhanh chóng thay đổi thành dung dịch màu vàng trong khi nó được khuấy. Hỗn hợp phản ứng được để lại để làm nóng trên tấm nóng ở nhiệt độ thấp trong 10 phút nữa trước khi được lấy ra và được làm nguội đến nhiệt độ phòng trên đỉnh băng. Bình thốt cổ được để lại ở nhiệt độ phòng qua đêm để cho phép các tinh thể kết tủa. Trong thí nghiệm này, thìa nhỏ muối phosphat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng khi được tạo hạt và được để lại hờ ra ở nhiệt độ phòng qua đêm để tạo thành các tinh thể. Các kim tinh thể rất mịn được tạo ra ở đáy bình thốt cổ sau 2 ngày. 531,3 mg (85% sản lượng) của chất rắn tinh thể màu vàng nhẹ ánh trắng 5-(4,6-dimetyl-1H-benzimidazol-2-yl)-4-metyl-N-[3-(1-metyl-4-piperidiny)-propyl]-2-pyrimidinamin phosphat (1: 1); hợp chất 5 được thu lại bằng bộ lọc chân không. Sự kết tủa sẽ xuất hiện ở nhiệt độ phòng sau 2 ngày trở lên mà không tạo hạt, nhưng nó tạo thành lớp dầu ở đáy bình thốt cổ nếu để ở nhiệt độ lạnh (5°C). Các tổn hao đáng kể trong dịch cái được quan sát trong một số phương án. Hơn nữa, muối phosphat này có xu hướng tạo thành dầu dính trên các thành lò phản ứng, mà làm cho nó khó để xử lý hơn hợp chất 2.1 và 3 bất kỳ. Các biên dạng XRD xác nhận các mẫu của các muối phosphat mong muốn. Về độ tinh khiết, muối phosphat này không cho khả năng phân tách tạp chất được cải thiện so với của hợp chất 2.1.

Các ví dụ từ 2 đến 5 và ví dụ 7 mô tả các phương pháp luận tổng hợp theo sáng chế cho các hợp chất như các hợp chất sau đây:

**2****3****2.1**
Chất đa hình A**2.2**
Chất đa hình B

Ngoài các tính năng phân tách tạp chất khác nhau của các hợp chất như vậy khi được lưu ý trong các ví dụ trước, cũng được lưu ý rằng các muối được dụng của hợp chất 2 thường là thích hợp hơn cho việc sử dụng được tính cho sự điều chế của chính hợp chất 2 bazơ tự do. Hơn nữa, hợp chất 3 tự thể hiện là dạng đặc trưng tốt mà thường thích hợp hơn cho muối khan, như các hợp chất 2.1 và 2.2, mà chính chúng thể hiện nhiều hơn một dạng (như các chất đa hình A và B, tương ứng). Khi hợp chất 3 được thực hiện, hoặc từ các hợp chất 2 bazơ tự do (Ví dụ 5) hoặc từ hợp chất Hemi-tartrate khan 2.1 (Ví dụ 7), hợp chất 3 được thấy là có độ tinh khiết cao khoảng 99,86%. Sự kết tinh lại bổ sung đã cải thiện độ tinh khiết đến khoảng 99,90%, và không có các dạng muối khác mà được thấy khi kết tinh lại như vậy. Bởi vì không có sự chuyển đổi hợp chất 3 thành các dạng khác được phát hiện, hợp chất này tạo ra khả năng ưu điểm khi thực hiện sự phát triển công thức trên cơ sở chứa nước, như việc tạo hạt ướt. Trong khi đó, sự kết tinh lại của hợp chất 2.1 được mô tả trong tài liệu này, xem ví dụ 3, bước E, các đặc tính phân tách tạp chất của hợp chất 3 là để việc tổng hợp của nó ở mức độ tinh khiết cao được minh họa ở đây không dựa vào sự kết tinh lại của hợp chất 2.1 như vậy, mà được trình bày trong các ví dụ trên đây cho các mục đích minh họa.

Ví dụ 11. Một số công thức cấu trúc tạp chất và các đặc điểm.



Bảng 9

Ký hiệu tạp chất	Đặc điểm
I1	Trọng lượng phân tử 277. Hợp chất có cấu trúc I1
I2	Trọng lượng phân tử 394.
I3	Trọng lượng phân tử 276. Hợp chất có cấu trúc I3
I4	Trọng lượng phân tử 652.
I5	Trọng lượng phân tử 652. Hợp chất có cấu trúc I5
I6	Trọng lượng phân tử 732.
I7	Trọng lượng phân tử 406. Hợp chất có cấu trúc I7
I8	Trọng lượng phân tử 504. Hợp chất có cấu trúc I8
I9	Thời gian lưu giữ tương đối là 1,07.
I10	Thời gian lưu giữ tương đối là 1,37.
I11	Trọng lượng phân tử ước tính là 277

Khi nguyên liệu được đề cập đến ở đây được đặc trưng bằng cách nói rằng hàm lượng tạp chất cho trước bất kỳ là "0", hoặc tạp chất cho trước như vậy không được phát hiện, thường được viết tắt là "nd" hoặc "nd", khi đó nguyên liệu như vậy cũng được gọi là "hầu như không có" tạp chất cho trước bất kỳ như vậy.

Các tạp chất được phân tích theo tiêu chuẩn phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) với sự phát hiện bởi khối phổ (MS) hoặc quang phổ tia cực tím (UV), tìm thấy một hoặc nhiều trọng lượng của tạp chất, thời gian lưu giữ tương đối, và số lượng (như phần trăm khu vực tương đối), và chúng được cung cấp trong tài liệu này bằng cách sử dụng ký hiệu thông thường trong phương pháp luận tiêu chuẩn đó. Việc đánh giá minh họa của mẫu giống nhau, xem ví dụ, S. Levin, "phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) trong phân tích dược", Medtechnia (tháng 2 năm 2010), được kết hợp trong tài liệu này bằng cách viện dẫn (mô tả các chế độ HPLC, lý thuyết HPLC, vai trò của HPLC trong phân tích thuốc, và các sự phân tách HPLC chuyên ngành; có sẵn tại, chẳng hạn, http://www.forumsci.co.il/HPLC/WEBPharm_Review/HPLC_pharma_Modes-RP.html).

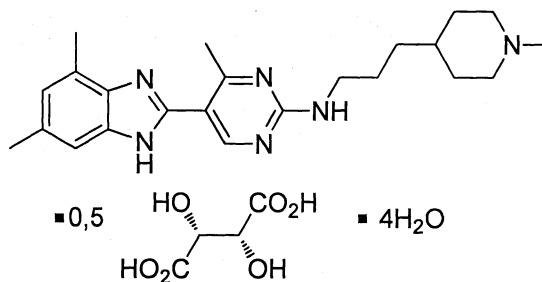
Các lượng tạp chất như được báo cáo trong tài liệu này được xác định ở mức dưới mức cho phép theo các tiêu chuẩn ngành công nghiệp này. Ví dụ, theo sự công

nhận có giá trị của phương pháp phân tích tạp chất của hợp chất 2, độ lệch chuẩn tương đối không quá 4% được tìm thấy (ví dụ, nếu lượng tạp chất y trong trường hợp này là 0,05%, độ lệch chuẩn tương đối không quá 4% có nghĩa y là $0,05 \pm 0,002\%$).

Trong khi sáng chế được minh họa bằng cách tham chiếu đến các ví dụ, cần hiểu là sáng chế không nhằm được giới hạn vào phần mô tả chi tiết ở trên.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hemitartrat tetrahydrat của hợp chất [5-(4,6-dimetyl-1H-benzoimidazol-2-yl)-4-metyl-pyrimidin-2-yl]-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propyl]-amin có công thức:



2. Hemitartrat tetrahydrat theo điểm 1, trong đó biên dạng nhiễu xạ tia X của hemitartrat tetrahydrat bao gồm các đỉnh sau:

Vị trí [$^{\circ}2\theta$]	Khoảng cách - d [Å]	Cường độ (đếm)	Cường độ tương đối (%)
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
21,734	4,09	79383	86,3
24,352	3,66	48026	52,2

3. Hemitartrat tetrahydrat theo điểm 1, trong đó biên dạng nhiễu xạ tia X của hemitartrat tetrahydrat bao gồm các đỉnh sau:

Vị trí [$^{\circ}2\theta$]	Khoảng cách - d [Å]	Cường độ (đếm)	Cường độ tương đối (%)
6,909	12,79	19018	20,7
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
19,265	4,61	23648	25,7
21,734	4,09	79383	86,3
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2

4. Hemitartrat tetrahydrat theo điểm 1, trong đó biên dạng nhiễu xạ tia X của hemitartrat tetrahydrat bao gồm các đỉnh sau:

Vị trí [$^{\circ}2\theta$]	Khoảng cách - d [Å]	Cường độ (đếm)	Cường độ tương đối (%)
6,909	12,79	19018	20,7
6,963	12,70	13509	14,7
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5
16,304	5,44	15526	16,9
16,350	5,42	14203	15,4
19,265	4,61	23648	25,7
21,734	4,09	79383	86,3
23,963	3,71	11967	13,0
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2
25,124	3,54	12475	13,6
27,012	3,30	13716	14,9

5. Hemitartrat tetrahydrat theo điểm 1, trong đó biên dạng nhiễu xạ tia X của hemitartrat tetrahydrat bao gồm các đỉnh sau:

Vị trí [$^{\circ}2\theta$]	Khoảng cách - d [Å]	Cường độ (đếm)	Cường độ tương đối (%)
6,909	12,79	19018	20,7
6,963	12,70	13509	14,7
8,692	10,17	92032	100,0
12,107	7,31	51083	55,5

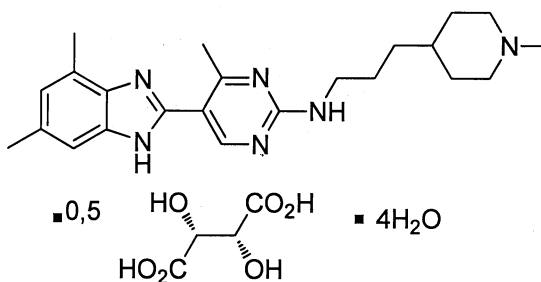
16,304	5,44	15526	16,9
16,350	5,42	14203	15,4
19,265	4,61	23648	25,7
19,861	4,47	10731	11,7
19,906	4,46	10331	11,2
21,628	4,11	10197	11,1
21,734	4,09	79383	86,3
23,963	3,71	11967	13,0
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2
25,124	3,54	12475	13,6
27,012	3,30	13716	14,9

6. Hemitartrat tetrahydrat theo điểm 1, trong đó biên dạng nhiễu xạ tia X của hemitartrat tetrahydrat bao gồm các đỉnh sau:

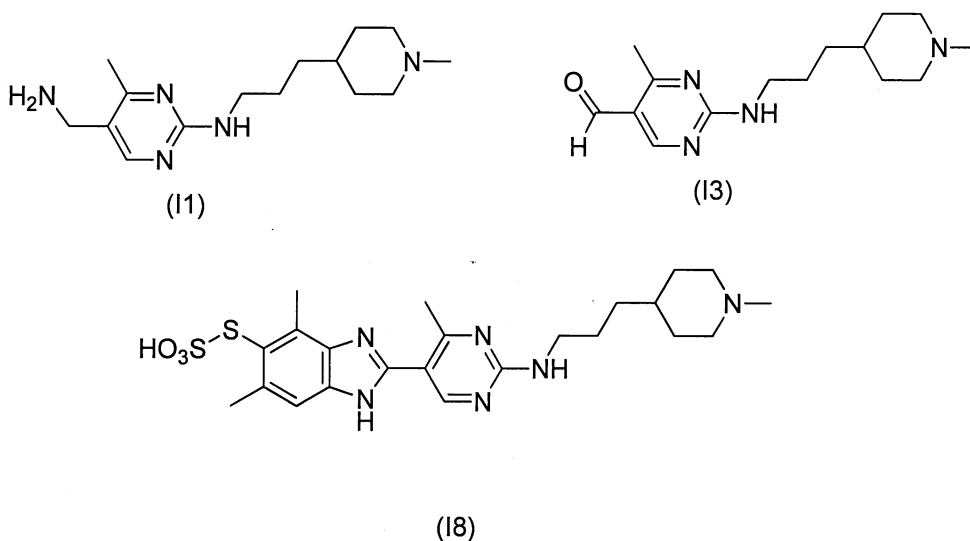
Vị trí [$^{\circ}2\theta$]	Khoảng cách - d [Å]	Cường độ (đếm)	Cường độ tương đối (%)
6,909	12,79	19018	20,7
6,963	12,70	13509	14,7
8,692	10,17	92032	100,0
11,957	7,40	5763	6,3
12,107	7,31	51083	55,5
12,419	7,13	6894	7,5
13,956	6,35	5038	5,5
14,463	6,12	6922	7,5
15,355	5,77	6205	6,7

15,393	5,76	5573	6,1
15,755	5,62	4416	4,8
16,304	5,44	15526	16,9
16,350	5,42	14203	15,4
17,051	5,20	6303	6,8
17,442	5,08	5085	5,5
18,445	4,81	7903	8,6
18,540	4,79	5021	5,5
19,265	4,61	23648	25,7
19,861	4,47	10731	11,7
19,906	4,46	10331	11,2
21,628	4,11	10197	11,1
21,734	4,09	79383	86,3
22,514	3,95	8529	9,3
23,115	3,85	4787	5,2
23,963	3,71	11967	13,0
24,052	3,70	28743	31,2
24,352	3,66	48026	52,2
25,124	3,54	12475	13,6
26,434	3,37	8095	8,8
27,012	3,30	13716	14,9
30,257	2,95	5159	5,6
30,297	2,95	6434	7,0
30,449	2,94	7306	7,9

7. Hemitartrat tetrahydrat của hợp chất [5-(4,6-dimetyl-1H-benzoimidazol-2-yl)-4-metyl-pyrimidin-2-yl]-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propyl]-amin có công thức:

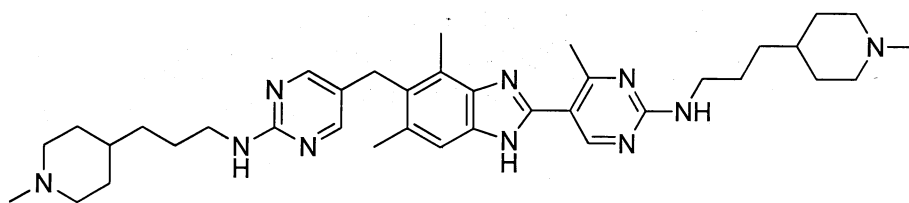


trong đó hemitartrat tetrahydrat hầu như không có ít nhất các tạp chất I1, I3 và I8 có công thức:



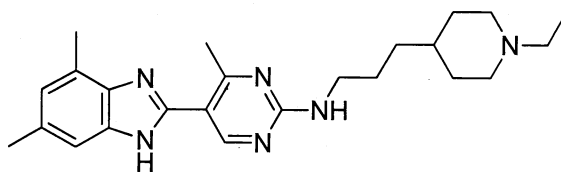
trong đó, thuật ngữ “hầu như không có” có nghĩa là tạp chất không thể được phát hiện bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao (high performance liquid chromatography - HPLC) với sự phát hiện bởi khối phổ (Mass spectra - MS) hoặc quang phổ tia cực tím (ultra-violet spectroscopy - UV), tìm thấy một hoặc nhiều trọng lượng của tạp chất, thời gian lưu giữ tương đối, và số lượng (như phần trăm khu vực tương đối).

8. Hemitartrat tetrahydrat của hợp chất [5-(4,6-dimetyl-1H-benzoimidazol-2-yl)-4-metyl-pyrimidin-2-yl]-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propyl]-amin theo điểm 7, trong đó hemitartrat tetrahydrat hầu như không có thêm ít nhất tạp chất I5 có công thức:



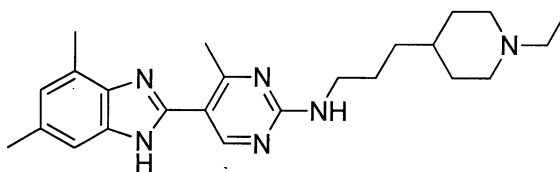
(15)

9. Hemitartrat tetrahydrat của hợp chất [5-(4,6-dimetyl-1H-benzoimidazol-2-yl)-4-metyl-pyrimidin-2-yl]-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propyl]-amin theo điểm 8, trong đó hemitartrat tetrahydrat không chứa lớn hơn khoảng 0,2% tạp chất I7 có công thức:



(17)

10. Hemitartrat tetrahydrat của hợp chất [5-(4,6-dimetyl-1H-benzoimidazol-2-yl)-4-metyl-pyrimidin-2-yl]-[3-(1-metyl-piperidin-4-yl)-propyl]-amin theo điểm 9, trong đó hemitartrat tetrahydrat không chứa lớn hơn khoảng 0,06% tạp chất I7 có công thức:



(17)

11. Dược phẩm bao gồm lượng hữu hiệu của ít nhất hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc từ 7 đến 10, để sử dụng trong điều trị bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý qua trung gian bởi hoạt tính thụ thể histamin H₄, trong đó bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ nhóm bao gồm: các rối loạn viêm, các rối loạn dị ứng, các rối loạn ngoài da, bệnh tự miễn dịch, các rối loạn bạch huyết, và các rối loạn suy giảm miễn dịch,

hoặc trong đó bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ: dị ứng, hen suyễn, các bệnh tự miễn dịch, và bệnh ngứa,

hoặc trong đó bệnh viêm ruột là một trong số các bệnh về viêm ruột kết, bệnh Crohn's, và viêm loét đại tràng.

hoặc trong đó bệnh, chứng rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ: dị ứng, hen suyễn, hen suyễn tăng bạch cầu eosin, khô mắt, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD), xơ vữa động mạch, viêm khớp dạng thấp, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm ruột, bệnh vẩy nến, bệnh ngứa, ngứa da, viêm da dị ứng, nổi mề đay, viêm mắt, viêm kết mạc, polyp mũi, viêm mũi dị ứng, ngứa mũi, nhiễm ký sinh trùng hoặc nấm, mưng mủ viêm tuyến mồ hôi, bệnh ác tính, như bệnh u lympho, bệnh vàng da, chứng đa hồng cầu, chứng dày lớp sừng bàn tay chân có đốm, bệnh tuyến giáp/chứng tăng năng tuyến cận giáp, tiểu đường, bệnh thủy đậu, bệnh thiếu máu do thiếu sắt, bệnh tâm thần, ngứa do thuốc; chứng chứng ứ mật; ngứa có liên quan đến thai kỳ, bệnh khô hạn, chấy ngứa, gàu, đóng vảy/sẹo, vết côn trùng cắn, ngứa do cây sơn độc, ngứa do sồi độc, các bệnh trĩ, viêm da tiếp xúc, ngứa do lão hóa, ngứa do lọc máu, bệnh xơ cứng bì, các bệnh tuyến giáp tự miễn dịch, đái tháo đường qua trung gian miễn dịch, bệnh luput, chứng nhược cơ năng, các bệnh thần kinh tự miễn dịch, viêm nang mạch nhỏ tự miễn dịch, thiếu máu tan huyết tự miễn, thiếu máu ác tính, giảm lượng tiểu cầu tự miễn dịch, viêm động mạch thái dương, hội chứng kháng photpholipit, viêm mạch, bệnh Behcet's, viêm da dạng Herpes, pemphigut thông thường, bệnh bạch biến, xơ gan mật nguyên phát, viêm gan tự miễn, bệnh viêm buồng trứng và viêm tinh hoàn tự miễn, bệnh tự miễn của tuyến thượng thận, viêm đa cơ, viêm da cơ, viêm đốt sống, hội chứng Sjogren's và bệnh ngứa.

FIG. 1

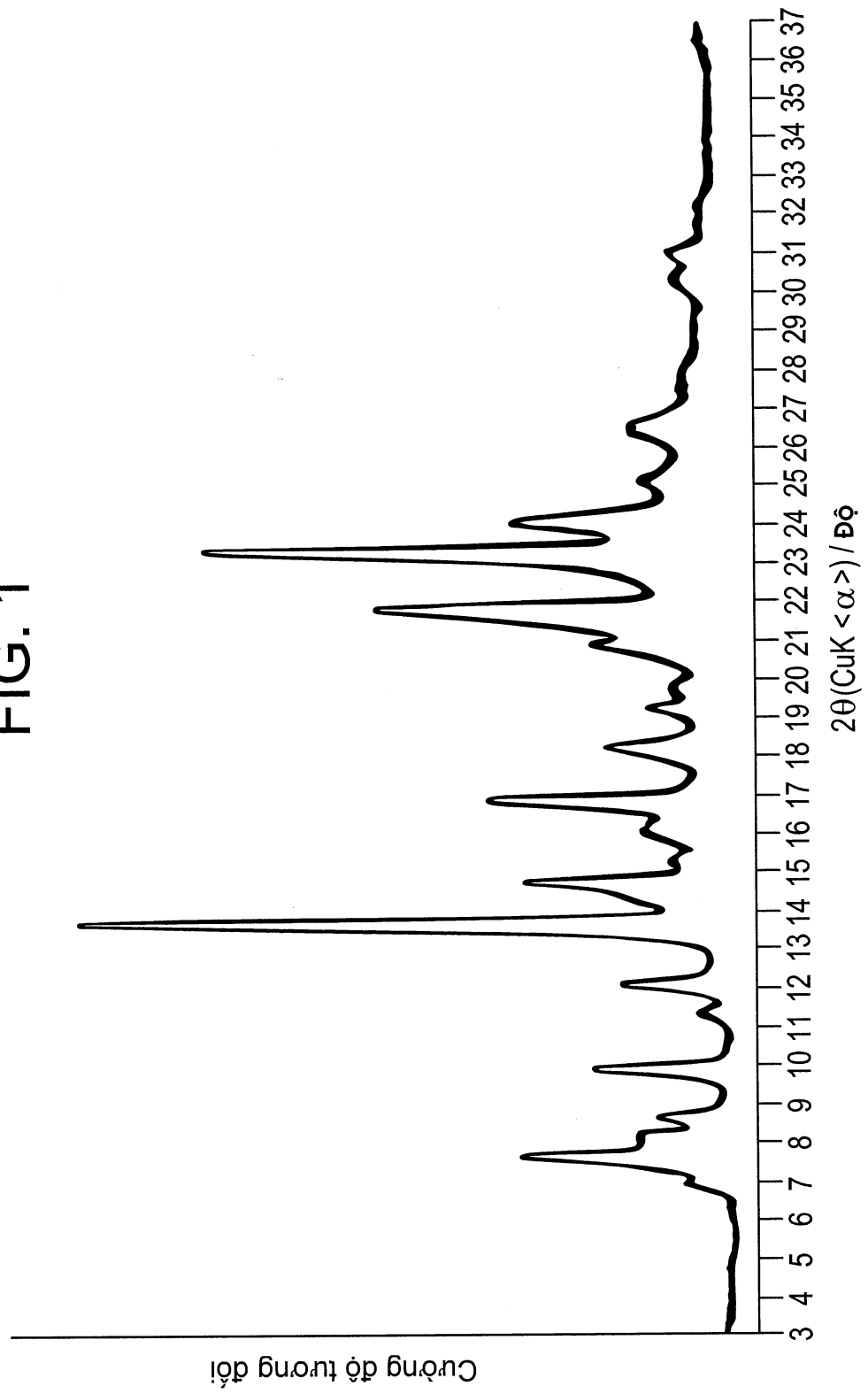


FIG. 2

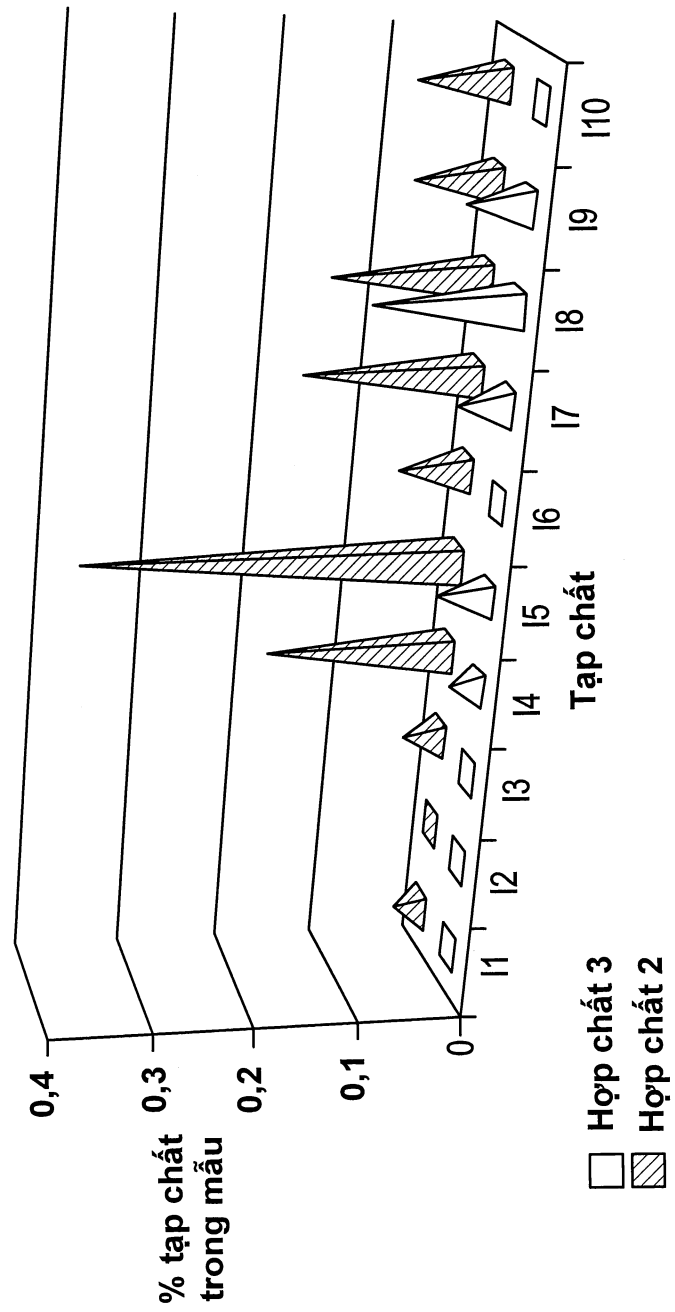


FIG. 3

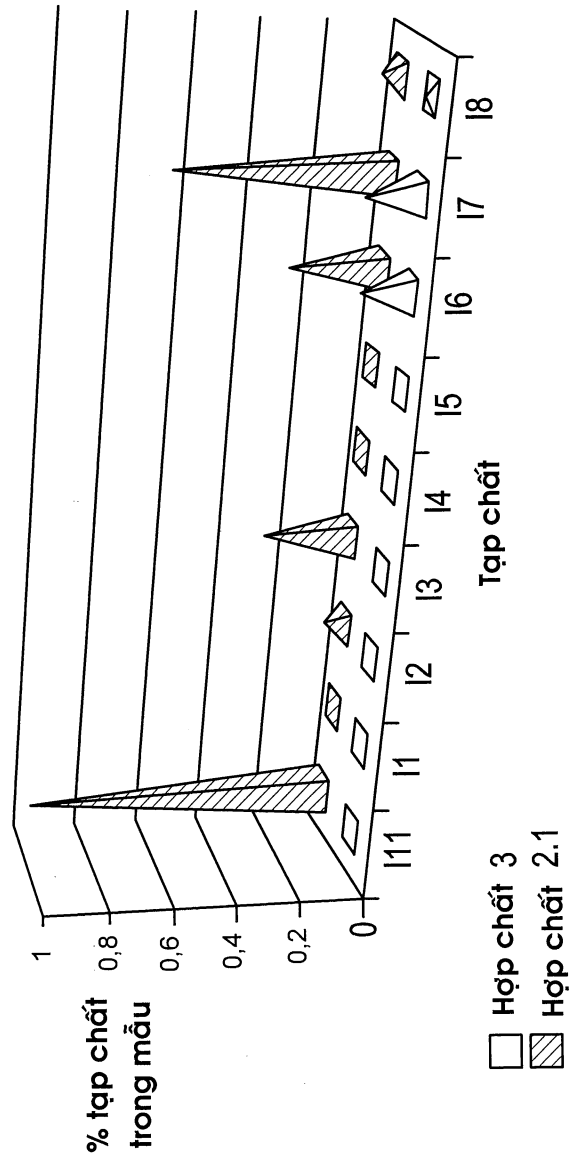


FIG. 4

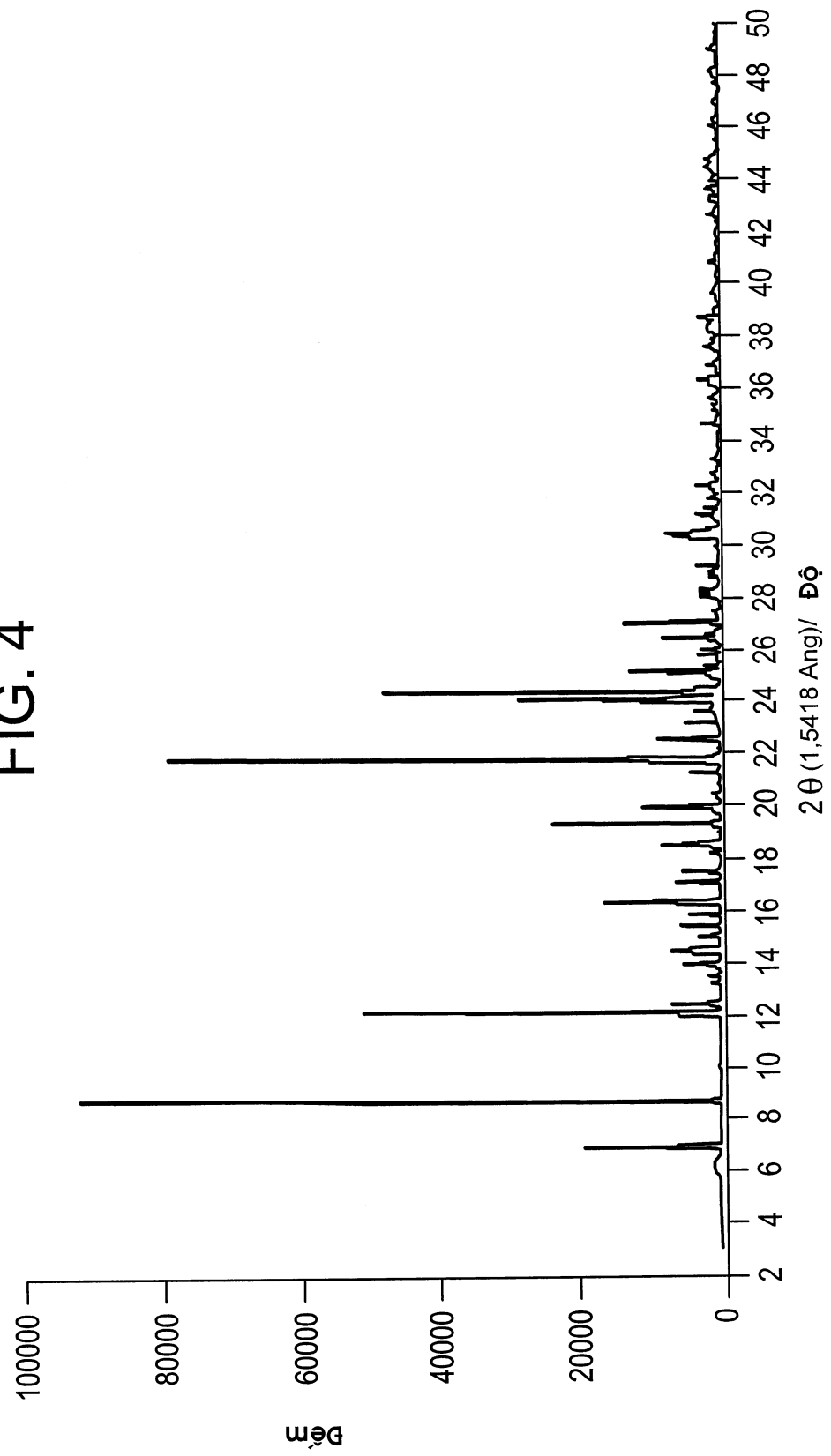


FIG. 5

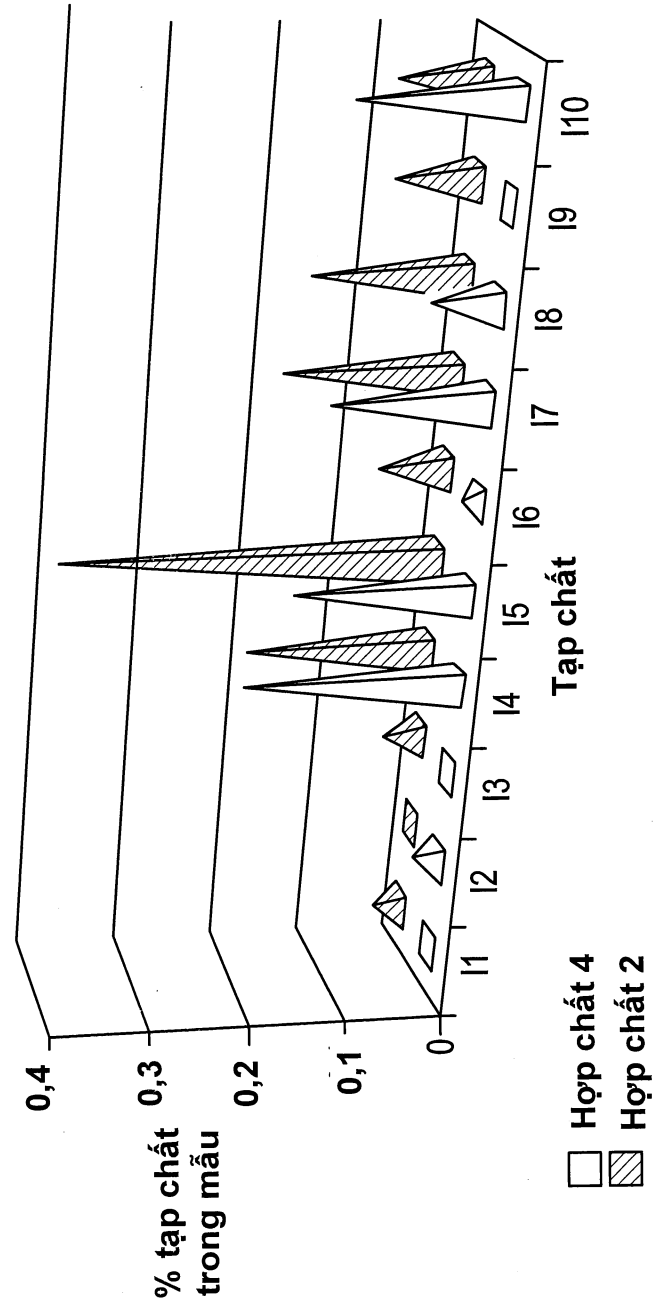


FIG. 6

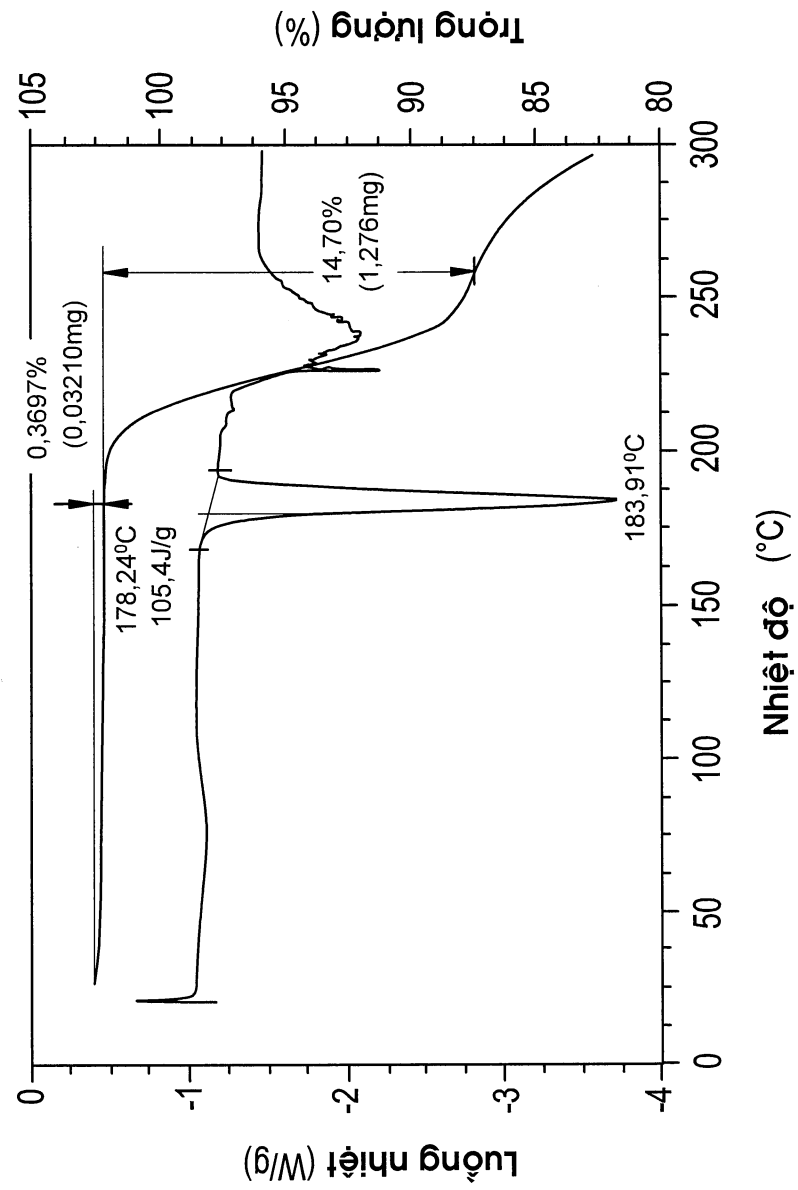


FIG. 7

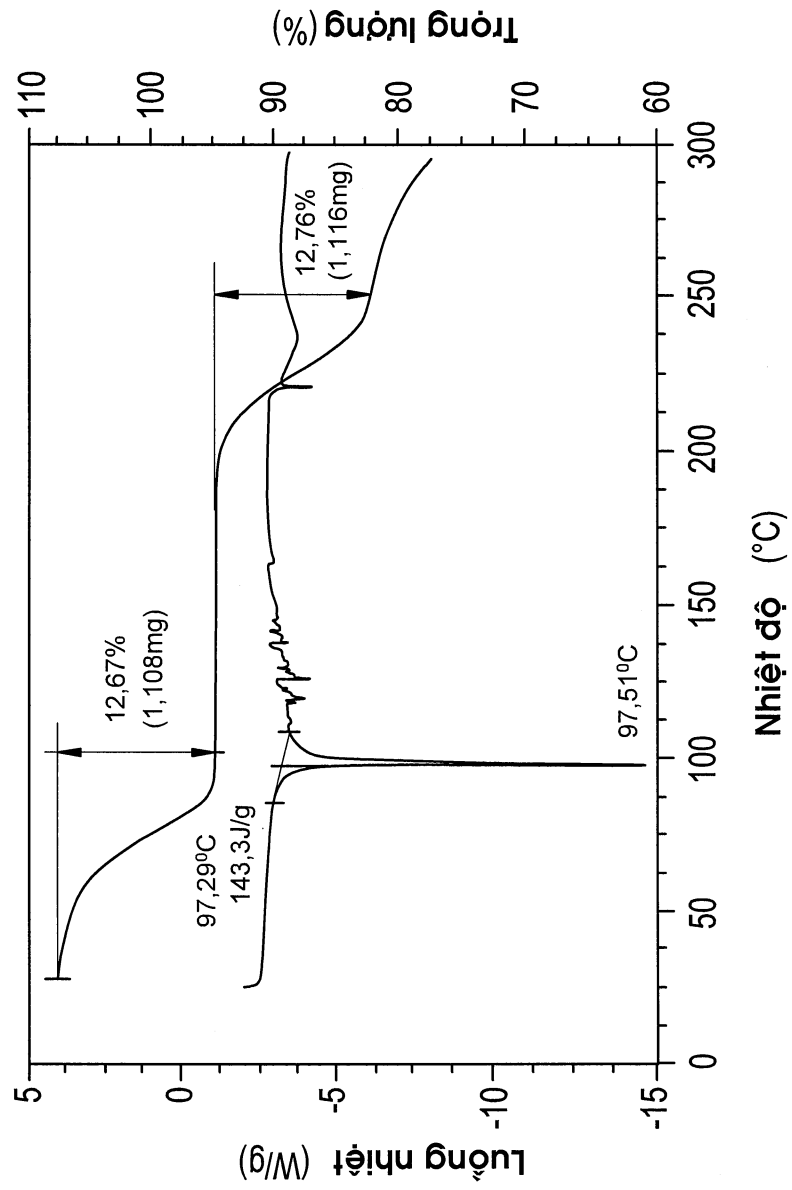


FIG. 8

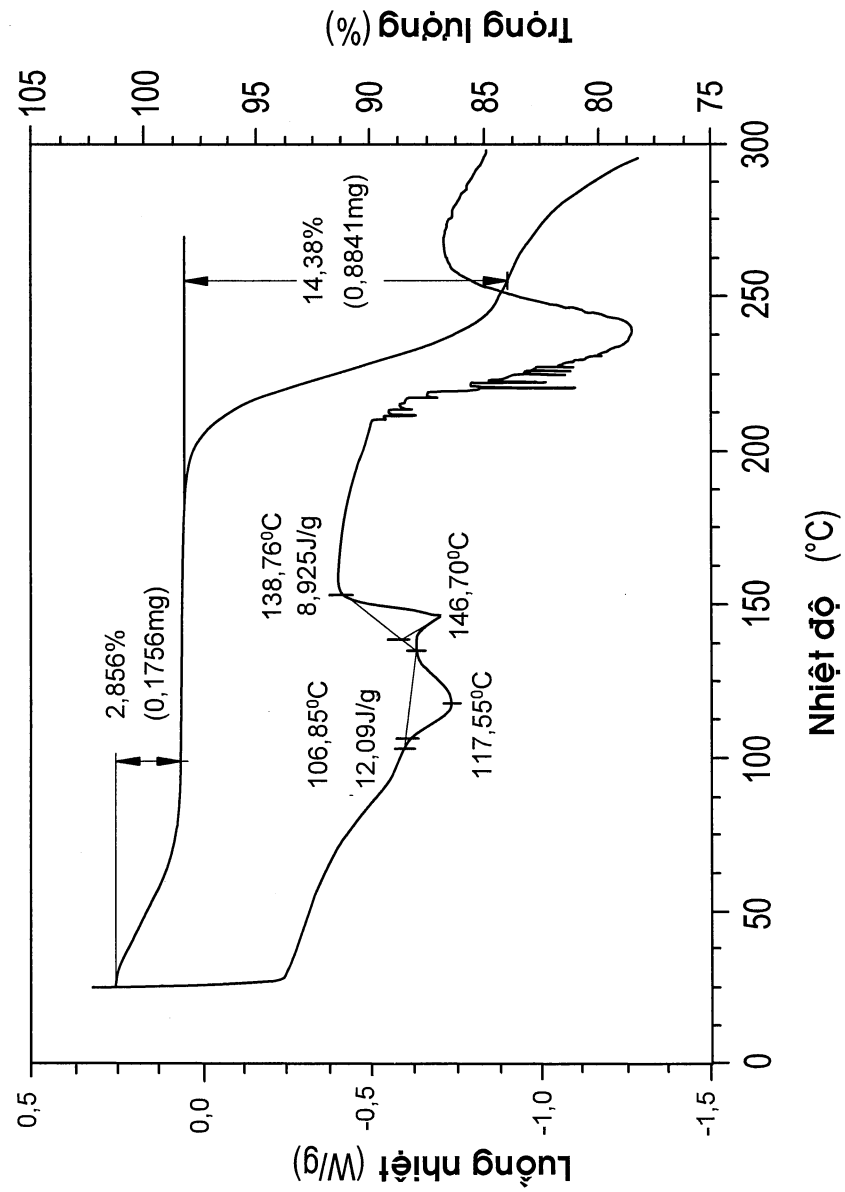


FIG. 9

