



(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)



1-0033067

(51)⁷ C07D 207/36; A61K 31/4015

(13) B

(21) 1-2019-06642

(22) 31/05/2018

(86) PCT/KR2018/006188 31/05/2018

(87) WO 2018/221971 06/12/2018

(30) 10-2017-0067646 31/05/2017 KR

(45) 25/08/2022 413

(43) 25/02/2020 383A

(73) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)

35-14, Jeyakgongdan 4-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18623,
Republic of Korea

(72) SHIN, Jeong-Taek (KR); SON, Jeong Hyun (KR); EOM, Deok Ki (KR); LEE, Chun
Ho (KR).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT TRUNG GIAN CỦA DẪN XUẤT 4-
METOXYPYROL

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế các hợp chất trung gian của các dẫn xuất 4-metoxypyrol. Phương pháp điều chế theo sáng chế có các ưu điểm là không bắt buộc toàn bộ phản ứng phải được thực hiện ở nhiệt độ cao, các chất phản ứng rẻ tiền và không gây nổ được sử dụng thay cho (trimetylsilyl)diazometan, và toàn bộ hợp chất trung gian của dẫn xuất 4-metoxypyrol có thể được điều chế với hiệu suất cao.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế các hợp chất trung gian được sử dụng trong điều chế các dẫn xuất 4-metoxypyrol.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh loét ống dạ dày-ruột non, bệnh viêm dạ dày, và bệnh viêm thực quản trào ngược xuất hiện trong khi sự cân bằng giữa các yếu tố gây loét (ví dụ, axit dịch vị, *Helicobacter pylori* pepsin, stress, rượu và thuốc lá) và các yếu tố bảo vệ (ví dụ, niêm mạc dạ dày, bicarbonat, prostaglandin, mức độ cấp máu, v.v..) bị phá hủy. Do đó, thuốc điều trị tổn thương dạ dày-ruột non như loét ống dạ dày-ruột non, viêm dạ dày và viêm thực quản trào ngược được chia thành thuốc để ức chế các yếu tố gây loét và thuốc để tăng cường các yếu tố bảo vệ.

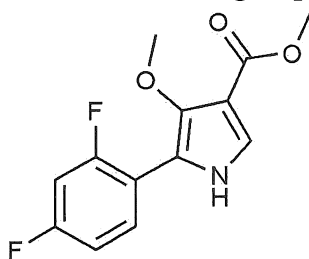
Trong khi đó, có thông tin rằng bệnh loét ống dạ dày-ruột non, bệnh viêm dạ dày và bệnh viêm thực quản trào ngược xuất hiện các vết loét ngay cả khi không có sự tăng tiết axit dịch vị. Do đó, khi yếu tố gây loét tăng lên, sự giảm các yếu tố bảo vệ do sự thay đổi bệnh lý của niêm mạc dạ dày được cho là đóng vai trò quan trọng trong sự xuất hiện các vết loét dạ dày. Do đó, ngoài thuốc để ức chế các yếu tố gây loét, các thuốc để tăng cường các yếu tố bảo vệ được sử dụng để điều trị bệnh loét dạ dày-ruột non và bệnh viêm dạ dày. Các thuốc bảo vệ niêm mạc được gắn vào vị trí loét để tạo ra màng hóa lý, các thuốc thúc đẩy sự tổng hợp và bài tiết của nước nhầy đã được biết đến là thuốc tăng cường các yếu tố bảo vệ.

Mặt khác, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) là một loại vi khuẩn có trong dạ dày, đã được biết đến là nguyên nhân gây ra bệnh viêm dạ dày mạn tính, bệnh loét dạ dày, bệnh loét tá tràng và bệnh tương tự, và một số bệnh nhân bị tổn thương dạ dày-ruột non bị nhiễm *H. pylori*. Do đó, những bệnh nhân này nên dùng thuốc kháng sinh như clarithromycin, amoxicilin, metronidazol và tetracyclin, cùng với các thuốc chống loét như thuốc ức chế bơm proton, hoặc thuốc đối kháng bơm dạ dày. Do đó, các tác dụng phụ khác nhau đã được báo cáo.

Do đó, cần phải phát triển các loại thuốc chống loét ức chế sự bài tiết axit dịch vị (ví dụ, hoạt tính ức chế bơm proton) và tăng cường các yếu tố bảo vệ (ví dụ, tăng tiết chất nhầy) và đồng thời có hoạt tính khử trùng chống lại *H. pylori*.

Liên quan đến vấn đề này, patent Hàn Quốc số 10-1613245 bộc lộ rằng dẫn xuất 4-metoxypyrol hoặc muối được dụng của nó có hoạt tính chống loét ưu việt (tức là, hoạt tính ức chế bơm proton, v.v..) và hoạt tính khử trùng chống lại *H. pylori*, và do đó có thể được sử dụng hiệu quả để ngăn ngừa và điều trị tổn thương dạ dày-ruột non do loét ống dạ dày-ruột non, viêm dạ dày, viêm thực quản trào ngược hoặc *Helicobacter pylori*.

Khi điều chế hợp chất dẫn xuất 4-metoxypyrol được mô tả trong patent nêu trên, hợp chất sau đây được điều chế dưới dạng hợp chất trung gian.



Theo phần mô tả của patent nêu trên, hợp chất trung gian được điều chế từ 2,4-diflophenylglyxin, và phương pháp điều chế bao gồm tổng số bốn bước (các bước từ (8-1) đến (8-3) trong ví dụ 8 được mô tả trong patent Hàn Quốc số 10-1613245). Tuy nhiên, theo phương pháp điều chế của patent nêu trên, hiệu suất tổng là thấp bằng 9,0%, phản ứng ở nhiệt độ cao được yêu cầu toàn bộ, và do đó cần phải có thiết bị đắt tiền. Đặc biệt, (trimetylsilyl)diazometan được sử dụng làm chất phản ứng, nhưng chất phản ứng này không chỉ đắt tiền mà còn dễ nổ và do đó không phù hợp cho sản xuất hàng loạt trong công nghiệp.

Dựa vào các trường hợp nêu trên, các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu về phương pháp điều chế mới có khả năng điều chế hợp chất trung gian nêu trên. Kết quả là, các nhà phát minh đã tìm ra một phương pháp điều chế trong đó không cần toàn bộ phản ứng ở nhiệt độ cao như trong phương pháp điều chế được mô tả sau đây và thuốc thử rẻ tiền, không gây nổ được sử dụng thay cho (trimetylsilyl)diazometan, và hơn thế nữa, hiệu suất được cải thiện nói

chung, do đó hoàn thành sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế các hợp chất trung gian có thể được sử dụng một cách hữu ích trong điều chế các dẫn xuất 4-metoxypyrol.

Để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 1 sau đây, và cụ thể hơn, phương pháp điều chế này bao gồm các bước:

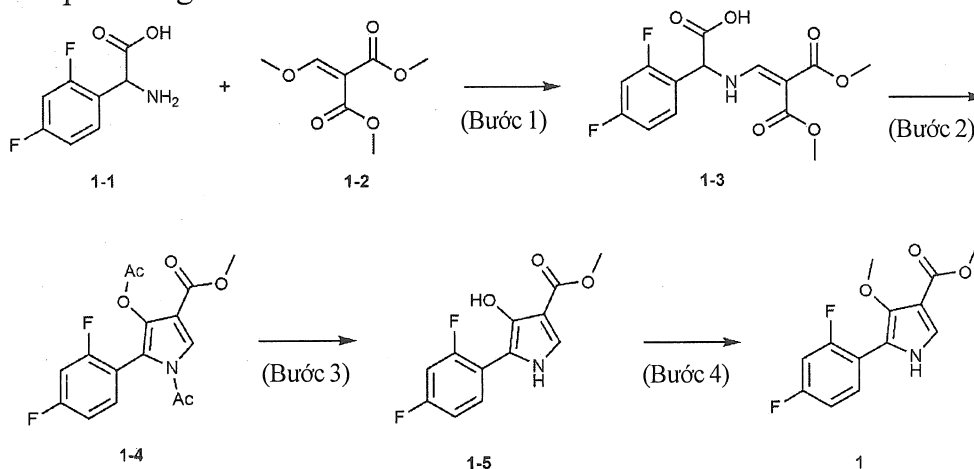
1) cho hợp chất có công thức hóa học 1-1 sau đây phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 1-2 sau đây để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-3 sau đây;

2) cho hợp chất có công thức hóa học 1-3 sau đây phản ứng với anhydrit axetic với sự có mặt của một bazơ bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm kali cacbonat, kali hydro cacbonat, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, và xesi cacbonat để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-4 sau đây;

3) cho hợp chất có công thức hóa học 1-4 sau đây phản ứng với sự có mặt của bazơ để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-5 sau đây; và

4) cho hợp chất có công thức hóa học 1-5 sau đây phản ứng với dimetyl sulfat với sự có mặt của bazơ để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1 sau đây.

Sơ đồ phản ứng 1



Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết cho mỗi bước.

Bước 1:

Bước 1 là bước cho hợp chất có công thức hóa học 1-1 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 1-2 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-3.

Tốt hơn là, tỷ lệ mol của hợp chất có công thức hóa học 1-1 và hợp chất có công thức hóa học 1-2 là nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, tốt hơn nữa là từ 5:1 đến 1:5, và tốt nhất là từ 3:1 đến 1:3.

Tốt hơn là, rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon được sử dụng làm dung môi cho phản ứng nêu trên. Tốt hơn nữa là, dung môi cho phản ứng là metanol, etanol, propanol, butanol, hoặc tert-butanol.

Ngoài ra, phản ứng tốt hơn là được tiến hành với sự có mặt của bazơ. Natri axetat, lithi axetat, hoặc kali axetat có thể được sử dụng làm bazơ, và tốt hơn là, natri axetat được sử dụng làm bazơ.

Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến 100°C. Khi nhiệt độ phản ứng thấp hơn 60°C, có một vấn đề là hiệu suất sản phẩm bị giảm xuống. Khi nhiệt độ phản ứng vượt quá 100°C, hiệu suất sản phẩm không tăng lên đáng kể. Tốt hơn nữa là, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70°C đến 90°C.

Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành trong thời gian từ 30 phút đến 5 giờ. Khi thời gian phản ứng dưới 30 phút, có vấn đề là phản ứng không diễn ra đầy đủ và do đó hiệu suất sản phẩm bị giảm xuống. Khi thời gian phản ứng vượt quá 5 giờ, hiệu suất sản phẩm không tăng lên đáng kể. Tốt hơn nữa là, phản ứng được tiến hành trong thời gian từ 1 đến 3 giờ.

Mặt khác, sau khi phản ứng hoàn thành, bước tinh chế hợp chất có công thức hóa học 1-3 có thể được bao gồm, nếu cần. Tốt hơn là, việc tinh chế có thể được tiến hành bằng cách kết tinh hợp chất có công thức hóa học 1-3 từ sản phẩm của phản ứng. Diisopropyl ete có thể được sử dụng làm dung môi kết tinh. Tốt hơn là, sản phẩm của phản ứng được làm mát đến nhiệt độ từ 5 đến 30°C, và sau đó diisopropyl ete được bổ sung vào đó và được khuấy trong thời gian từ 10 phút đến 2 giờ.

Bước 2:

Bước 2 là bước cho hợp chất có công thức hóa học 1-3 phản ứng với anhydrit axetic với sự có mặt của một bazơ bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm kali cacbonat, kali hydro cacbonat, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, và xesi cacbonat để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-4.

Tốt hơn là, tỷ lệ mol của hợp chất có công thức hóa học 1-3 và anhydrit axetic là từ 1:1 đến 1:32, và tốt hơn nữa là từ 1:1 đến 1:25. Tốt hơn là, tỷ lệ mol của hợp chất có công thức hóa học 1-3 và bazơ là từ 1:1 đến 1:10, và tốt hơn nữa là từ 1:1 đến 1:5.

Mặt khác, trong patent Hàn Quốc số 10-1613245, hợp chất có công thức hóa học 1-3 được phản ứng với anhydrit axetic với sự có mặt của triethylamin. Tuy nhiên, khi triethylamin được sử dụng, nhiệt độ phản ứng phải được điều chỉnh đến khoảng 140°C. Do đó, có vấn đề ở chỗ là không chỉ cần thiết bị nhiệt độ cao mà năng suất sản xuất cũng phải thấp.

Do đó, theo sáng chế, có thể không chỉ làm giảm nhiệt độ phản ứng mà còn có thể cải thiện hiệu suất sản phẩm bằng cách sử dụng bazơ nêu trên thay cho triethylamin. Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ từ 70 đến 100°C. Như được mô tả ở trên, phản ứng có thể được tiến hành ở nhiệt độ thấp hơn so với patent Hàn Quốc số 10-1613245, và hiệu suất sản phẩm có thể được tăng lên như trong các ví dụ của sáng chế được mô tả sau đó. Tốt hơn là, tỷ lệ mol của hợp chất có công thức hóa học 1-3 và bazơ là từ 1:1 đến 1:10.

Tốt hơn là, dung môi cho phản ứng là axetonitril, hoặc tetrahydrofuran.

Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành trong thời gian từ 30 phút đến 5 giờ. Khi thời gian phản ứng ít hơn 30 phút, có vấn đề là phản ứng không diễn ra đầy đủ và do đó hiệu suất sản phẩm bị giảm. Khi thời gian phản ứng vượt quá 5 giờ, hiệu suất sản phẩm không tăng lên đáng kể. Tốt hơn nữa là, phản ứng được tiến hành trong thời gian từ 30 phút đến 3 giờ.

Mặt khác, sau khi phản ứng hoàn thành, có thể bao gồm bước tinh chế hợp chất có công thức hóa học 1-4, nếu cần.

Bước 3:

Bước 3 là bước phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 1-4 với sự có

mặt của bazơ để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-5.

Natri hydroxit, lithi hydroxit, kali hydroxit, hoặc bari hydroxit có thể được sử dụng làm bazơ, và tốt hơn là, natri hydroxit có thể được sử dụng. Tốt hơn là, tỷ lệ mol của hợp chất có công thức hóa học 1-4 và bazơ là từ 1:1 đến 1:10.

Tốt hơn là, rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon được sử dụng làm dung môi cho phản ứng. Tốt hơn nữa là, metanol, etanol, propanol hoặc tert-butanol được sử dụng làm dung môi cho phản ứng. Hơn nữa, tốt hơn là sử dụng tetrahydrofuran ngoài dung môi nêu trên.

Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ từ -45 đến 5°C. Khi nhiệt độ phản ứng thấp hơn -45°C, có vấn đề là hiệu suất sản phẩm bị giảm xuống, và khi nhiệt độ phản ứng vượt quá 5°C, phản ứng phụ xảy ra, điều này là không tốt hơn. Tốt hơn nữa là, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ từ -35 đến 0°C.

Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành trong 3 giờ hoặc ít hơn. Khi thời gian phản ứng vượt quá 3 giờ, phản ứng phụ xảy ra, điều này là không tốt hơn. Tốt hơn nữa là, phản ứng được tiến hành trong 2 giờ hoặc ít hơn.

Mặt khác, sau khi phản ứng hoàn thành, bước tinh chế hợp chất có công thức hóa học 1-5 có thể được bao gồm, nếu cần. Tốt hơn là, việc tinh chế có thể gồm bước tinh chế hợp chất có công thức hóa học 1-5 từ sản phẩm của phản ứng. Metanol có thể được sử dụng làm dung môi kết tinh. Tốt hơn là, sản phẩm của phản ứng được bổ sung metanol ở nhiệt độ từ 50 đến 70°C và được khuấy trong thời gian từ 10 phút đến 2 giờ.

Bước 4:

Bước 4 là bước phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 1-5 với dimetyl sulfat với sự có mặt của bazơ để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1.

Natri hydroxit, lithi hydroxit, kali hydroxit, trietylamin, diisopropylamin, diisopropyletylamin, kali cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, xesi cacbonat, natri cacbonat, natri metylat, hoặc kali butyrat có thể được sử dụng làm bazơ, và tốt hơn là, natri hydroxit được sử dụng. Ngoài ra, phản ứng có thể được tiến hành bằng cách sử dụng metyl iodua với sự có mặt của bazơ.

Trong patent Hàn Quốc số 10-1613245, hợp chất có công thức hóa học 1-

5 được phản ứng với (trimethylsilyl)diazometan (TMS-diazometan). Tuy nhiên, do TMS-diazometan là chất gây nổ, đắt tiền và khó xử lý, và do đó cần phải có thiết bị đắt tiền. Do đó, theo sáng chế, dimethyl sulfat không có nguy cơ gây nổ được sử dụng, thay cho TMS-diazometan.

Tốt hơn là, tỷ lệ mol của hợp chất có công thức hóa học 1-5 và dimethyl sulfat là từ 1:1 đến 1:10, và tốt hơn nữa là từ 1:1 đến 1:5. Tốt hơn là, tỷ lệ mol của hợp chất có công thức hóa học 1-5 và bazơ là từ 1:1 đến 1:10, và tốt hơn nữa là từ 1:1 đến 1:5.

Tốt hơn là, rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon hoặc keton có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon có thể được sử dụng làm dung môi cho phản ứng. Tốt hơn nữa là, dung môi cho phản ứng là metanol, etanol, propanol, butanol, tert-butanol, axeton, methyl ethyl keton, hoặc isobutyl keton.

Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ từ -5 đến 10°C. Khi nhiệt độ phản ứng thấp hơn -5°C, có vấn đề là hiệu suất sản phẩm bị giảm xuống. Khi nhiệt độ phản ứng vượt quá 10°C, xảy ra phản ứng phụ, điều này là không tốt hơn. Tốt hơn nữa là, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C.

Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành trong 30 phút đến 5 giờ. Nếu thời gian phản ứng ít hơn 30 phút, có vấn đề là phản ứng không diễn ra đầy đủ và do đó hiệu suất sản phẩm bị giảm xuống. Khi thời gian phản ứng vượt quá 5 giờ, xảy ra phản ứng phụ, điều này là không tốt hơn. Tốt hơn nữa là, phản ứng được tiến hành trong thời gian từ 1 đến 3 giờ.

Mặt khác, sau khi phản ứng hoàn thành, có thể bao gồm bước tinh chế hợp chất có công thức hóa học 1, nếu cần. Tốt hơn là, việc tinh chế có thể gồm bước tinh chế hợp chất có công thức hóa học 1 từ sản phẩm của phản ứng. Etyl axetat và n-hexan có thể được sử dụng làm dung môi kết tinh. Tốt hơn là, sản phẩm của phản ứng được khuấy ở nhiệt độ từ 10 đến 40°C bằng cách bổ sung etyl axetat trong thời gian từ 1 phút đến 1 giờ, và sau đó n-hexan được bổ sung vào đó để kết tủa các tinh thể.

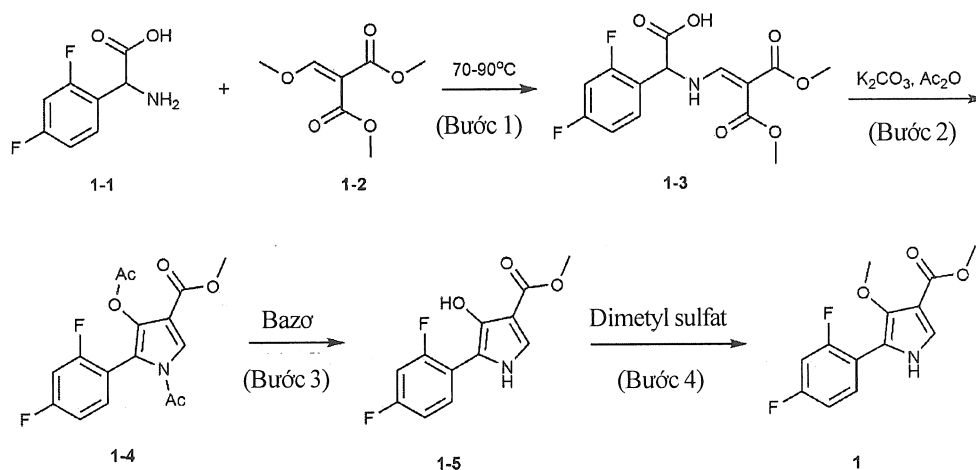
Hiệu quả của sáng chế

Như được mô tả ở trên, phương pháp điều chế theo sáng chế có các ưu điểm

là phản ứng ở nhiệt độ cao không cần toàn bộ, chất phản ứng rẻ tiền và không gây nổ được sử dụng thay cho (trimethylsilyl)diazometan, và hơn nữa là hợp chất trung gian của các dẫn xuất 4-metoxypyrol có thể được điều chế toàn bộ với năng suất cao.

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng cách viện dẫn đến các ví dụ sau đây. Tuy nhiên, các ví dụ sau đây chỉ nhằm mục đích minh họa và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế



Bước 1:

100,0 g 2,4-diflophenylglyxin (Công thức hóa học 1-1), 93,1 g dimetyl 2-(metoxymetylen)malonat (Công thức hóa học 1-2), 43,9 g natri axetat và 600,0 mL metanol được bổ sung tuần tự vào bình thót cổ. Hỗn hợp được hồi lưu ở nhiệt độ bên ngoài nằm trong khoảng từ 70 đến 90°C trong 2 giờ để hoàn thành phản ứng. Sau đó, nhiệt độ bên trong được làm mát đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C bằng cách sử dụng bồn nước đá. Diisopropyl ete được bổ sung vào đó, và nhiệt độ bên trong được làm mát đến từ 10 đến 15°C, và hỗn hợp được khuấy trong một giờ và được kết tinh. Các tinh thể được lọc, và phần lọc được rửa bằng diisopropyl ete. Chất rắn tạo thành được làm khô dưới áp suất giảm để thu được 153,8 g hợp chất có công thức hóa học 1-3 (hiệu suất: 90,0%).

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): 8,02-7,99 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,76 (s, 3H)

Bước 2:

100,0 g hợp chất có công thức hóa học 1-3, 125,9 g kali cacbonat (bột), 2,0 L axetonitril, và 516,8 mL anhydrit axetic được bổ sung tuần tự vào bình thót cổ, và sau đó được hồi lưu ở nhiệt độ bên ngoài nằm trong khoảng từ 87 đến 93°C trong 30 phút để hoàn thành phản ứng. Sau đó, nhiệt độ bên trong được làm mát đến từ 20 đến 30°C. 500,0 mL nước chung cất được bổ sung vào và được khuấy trong 10 phút để tách riêng lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ đã chiết được cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ bên ngoài nằm trong khoảng từ 97 đến 103°C. 1,0 L etyl axetat được bổ sung vào cặn đã được cô, và sau đó được khuấy. Dung dịch amoni clorua được bổ sung vào đó, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ từ 20 đến 30°C trong 10 phút để tách riêng lớp hữu cơ. Nước chung cất được bổ sung vào lớp hữu cơ và độ pH được điều chỉnh đến 9,3 bằng cách sử dụng amoni hydroxit (25-28%). Lớp hữu cơ được tách riêng bằng cách khuấy ở nhiệt độ từ 20 đến 30°C trong 10 phút. Nước chung cất được bổ sung vào lớp hữu cơ và độ pH được điều chỉnh đến 10,0~10,5 bằng cách sử dụng amoni hydroxit (25 ~ 28%). Lớp hữu cơ được tách riêng, và sau đó được cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ bên ngoài nằm trong khoảng từ 57 đến 63°C. Tetrahydrofuran được bổ sung vào cặn đã được cô, được khuấy ở từ 20 đến 30°C trong 10 phút, và sau đó được cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ bên ngoài nằm trong khoảng từ 57 đến 63°C để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-4 và sau đó được sử dụng trong bước 3 sau đó.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 8,18 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,15 (s, 3H)

Bước 3:

260,0 mL tetrahydrofuran được bổ sung vào hợp chất có công thức hóa học 1-4 được điều chế trong bước 2, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ từ 20 đến 30°C trong 10 phút. Nhiệt độ bên trong sau đó được làm mát đến từ -35 đến -10°C. Dung dịch natri hydroxit được điều chế trước (chứa 15,4 g natri hydroxit và 65,0 mL metanol) được bổ sung từ từ vào đó trong khi duy trì nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ -10 đến 0°C. Ngay sau khi hoàn thành việc bổ sung, sự hoàn thành của phản ứng đã được xác nhận. Sau đó, dung dịch 1N-HCl được bổ sung từ từ vào đó để điều chỉnh độ pH đến khoảng từ 6,9 đến 7,1 ở nhiệt độ bên trong nằm trong

khoảng từ -5 đến 20°C. Etyl axetat và nước chung cất được bổ sung vào đó, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ từ 20 đến 30°C trong 10 phút. Lốp hữu cơ được tách riêng và được cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ bên ngoài nằm trong khoảng từ 50 đến 55°C. Metanol được bổ sung vào cặn đã được cô và được khuấy ở nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong 10 phút. Nhiệt độ bên trong được làm mát đến khoảng từ 10 đến 20°C để kết tủa thêm các tinh thể. Nước tinh khiết được bổ sung vào đó và được khuấy ở nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C trong một giờ để kết tủa thêm các tinh thể. Tiến hành lọc bằng cách sử dụng bộ lọc dưới áp suất giảm và phần lọc được rửa bằng dung dịch metanol trong nước 5%. Chất rắn tạo thành được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra 38,1 g hợp chất có công thức (1-5) nêu trên (hiệu suất: 49,6% (gồm các bước 2 và 3)).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,80 (s, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 3,88 (s, 3H)

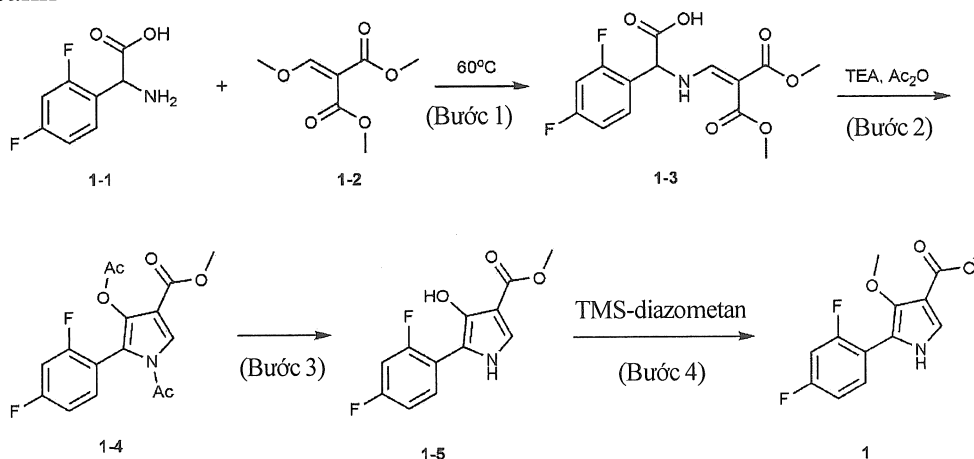
Bước 4:

34,7 g natri hydroxit và 1,43 L metanol được bổ sung tuần tự vào bình thót cổ, và sau đó được làm mát đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C, mà 100,0 g hợp chất được điều chế trước có công thức hóa học 1-5 được bổ sung vào. 150,0 mL dimetyl sulfat được bổ sung từ từ vào ở nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Hỗn hợp được khuấy trong một giờ và việc hoàn thành phản ứng được xác nhận. Sau đó, độ pH được điều chỉnh đến khoảng từ 6,9 đến 7,1 bằng cách sử dụng 1N-HCl. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ bên ngoài nằm trong khoảng từ 50 đến 55°C. 1,0 L etyl axetat được bổ sung vào cặn đã được cô, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C trong 10 phút. Sau khi làm mát đến 10~20°C, khoảng độ pH được điều chỉnh đến 7,0~8,0 bằng dung dịch natri bicacbonat trong nước trong khi duy trì cùng khoảng nhiệt độ. Lốp hữu cơ được chiết, được làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm đến nhiệt độ bên ngoài nằm trong khoảng từ 50 đến 55°C. Etyl axetat và n-hexan được bổ sung vào cặn đã được cô để kết tủa các tinh thể. Sau khi làm mát đến 0~5°C, tiến hành khuấy trong một giờ, các tinh thể được lọc, và các tinh thể đã được lọc được rửa bằng n-hexan. Chất rắn tạo thành được làm

khô dưới áp suất giảm để thu được 58,1 g hợp chất có công thức hóa học 1 (hiệu suất: 55,0%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8,78 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)

Ví dụ so sánh



Phương pháp điều chế được tiến hành như sau theo cách tương tự như trong các bước từ 8-1 đến 8-3 trong Ví dụ 8 của patent Hàn Quốc số 10-1613245.

Bước 1:

2,4-diflophenylglyxin (Công thức hóa học 1-1, 150,0 g, 801,5 mmol), dimetyl 2-(metoxymetylen)malonat (Công thức hóa học 1-2, 126,9 g, 728,6 mmol), và natri axetat (65,8 g, 801,5 mmol) được bổ sung vào metanol (800,0 ml), và sau đó được hồi lưu ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ khoảng 70% metanol, và sau đó được lọc. Chất rắn tạo thành được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra 190,0 g hợp chất có công thức hóa học 1-3 (hiệu suất: 79,2%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8,02-7,99 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,76 (s, 3H)

Bước 2:

Anhydrit axetic (1731,2 ml) và trietylamin (577,1 ml) được bổ sung vào hợp chất có công thức hóa học 1-3 (190,0 g, 577,1 mmol) được điều chế trong bước 1. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu ở 140°C trong 30 phút và sau đó được làm mát đến 0°C. Nước đá (577,1 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C,

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ và sau đó được chiết bằng ethyl axetat. Dịch chiết thu được được sấy khô trên magie sulfat khan và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất tạo thành được lọc bằng cách sử dụng silicagel để loại bỏ chất rắn, và sau đó được cô dưới áp suất giảm để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-4, sau đó được sử dụng trong bước 3 sau đây.

Bước 3:

Tetrahydrofuran (140,0 ml) và nước (120,0 ml) được bổ sung vào cặn tạo thành, được làm mát đến 0°C, sau đó bổ sung natri hydroxit (46,17 g, 1154,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút, được trung hòa bằng cách sử dụng dung dịch axit clohydric trong nước 1N và sau đó được chiết bằng ethyl axetat. Dịch chiết thu được được sấy khô trên magie sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ethyl axetat: n-hexan = 1:4 (thể tích/thể tích)) để tạo ra 22,0 g hợp chất có công thức hóa học 1-5 (hiệu suất: 15,1%) (gồm các bước 2 và 3).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8,80 (s, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 3,88 (s, 3H)

Bước 4:

Hợp chất có công thức hóa học 1-5 (22,0 g, 86,9 mmol) được điều chế trong bước 3 được hòa tan trong tetrahydrofuran (434,5 ml) và metanol (173,9 ml). (Trimetylsilyl)diazometan (2,0M dung dịch diethyl ete, 173,8 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và được chiết bằng ethyl axetat. Dịch chiết thu được được sấy khô trên magie sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (ethyl axetat: n-hexan = 1:4 (thể tích/thể tích)) để tạo ra 18,1 g hợp chất có công thức hóa học 1 (hiệu suất: 75,3%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 8,78 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)

So sánh các ví dụ và ví dụ so sánh

Hiệu suất của các phương pháp điều chế trong ví dụ và ví dụ so sánh được

thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

	Ví dụ	Ví dụ so sánh
Bước 1	90,0%	79,2%
Bước 2 & 3	49,6%	15,1%
Bước 4	55,0%	75,3%
Hiệu suất tổng	24,6%	9,0%

Như được thể hiện trong bảng 1, trong các bước từ 1 đến 3, hiệu suất trong ví dụ theo sáng chế được cải thiện so với hiệu suất trong ví dụ so sánh. Đặc biệt là trong các bước 2 và 3, hiệu suất trong ví dụ theo sáng chế được cải thiện bằng khoảng 3,3 lần so với hiệu suất trong ví dụ so sánh. Hơn nữa, trong bước 2, theo sáng chế, nhiệt độ phản ứng bằng khoảng 90°C được áp dụng, trong khi trong ví dụ so sánh, nhiệt độ phản ứng bằng khoảng 140°C được áp dụng. Do đó, sáng chế có ưu điểm là có thể áp dụng nhiệt độ phản ứng tương đối thấp.

Ngoài ra, trong bước 4, ví dụ theo sáng chế cho thấy sự giảm nhẹ về hiệu suất so với Ví dụ so sánh. Tuy nhiên, ví dụ so sánh sử dụng (trimetylsilyl)diazometan là chất phản ứng gây nổ và đắt tiền, trong khi ví dụ sử dụng chất phản ứng an toàn mà tương đối rẻ và không gây nổ, là thuận lợi cho sản xuất công nghiệp.

Ngoài ra, ví dụ theo sáng chế cho thấy hiệu suất được cải thiện khoảng 2,7 lần so với Ví dụ so sánh, mà xác nhận rằng hiệu quả của quy trình sản xuất được cải thiện ngay cả trong khi sử dụng chất phản ứng mà tương đối rẻ, không có nguy cơ gây nổ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức hóa học 1 sau đây, bao gồm các bước:

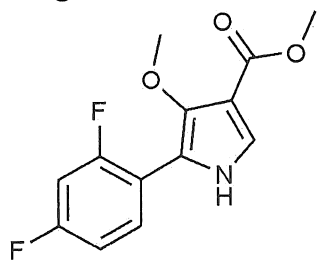
a) cho hợp chất có công thức hóa học 1-1 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 1-2 sau đây để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-3 sau đây;

b) cho hợp chất có công thức hóa học 1-3 phản ứng với anhydrit axetic với sự có mặt của một bazơ bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm kali cacbonat, kali hydro cacbonat, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, và xesi cacbonat để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-4 sau đây;

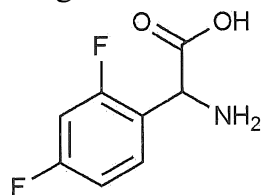
c) cho hợp chất có công thức hóa học 1-4 phản ứng với sự có mặt của bazơ để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-5 sau đây; và

d) cho hợp chất có công thức hóa học 1-5 phản ứng với dimetyl sulfat với sự có mặt của bazơ để điều chế hợp chất có công thức hóa học 1 sau đây:

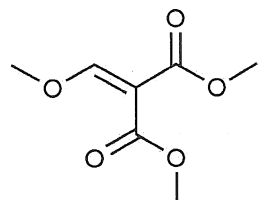
công thức hóa học 1:



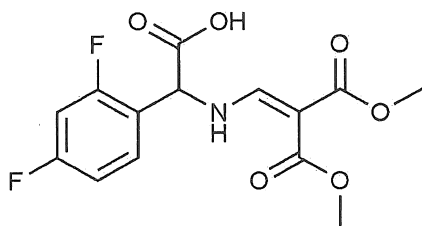
công thức hóa học 1-1:



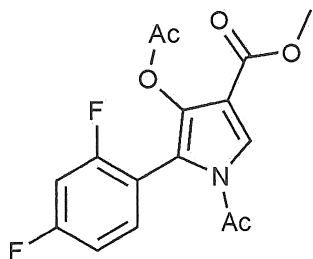
công thức hóa học 1-2:



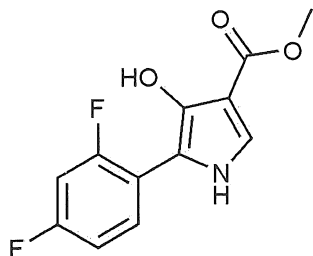
công thức hóa học 1-3:



công thức hóa học 1-4:



công thức hóa học 1-5:



2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

tỷ lệ mol của hợp chất có công thức hóa học 1-1 và hợp chất có công thức hóa học 1-2 trong bước 1 là nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

dung môi phản ứng trong bước 1 là rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

hiệu suất phản ứng trong bước 1 là nằm trong khoảng từ 60 đến 100°C.

5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

tỷ lệ mol của hợp chất có công thức hóa học 1-3 và anhydrit axetic trong bước 2 là nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:32.

6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

hiệu suất của quá trình tổng hợp là 100%, nhiệt độ phản ứng trong bước 2 là nằm trong khoảng từ 70 đến 100°C.

7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

tỷ lệ mol của hợp chất có công thức hóa học 1-3 và bazơ trong bước 2 là nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:10.

8. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

dung môi cho phản ứng trong bước 2 là axetonitril, hoặc tetrahydrofuran.

9. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

bazơ trong bước 3 là natri hydroxit.

10. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

tỷ lệ mol của hợp chất có công thức hóa học 1-4 và bazơ trong bước 3 là nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:10.

11. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

dung môi cho phản ứng trong bước 3 là rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

12. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

hiệu độ phản ứng trong bước 3 là nằm trong khoảng từ -45 đến 5°C.

13. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

tỷ lệ mol của hợp chất có công thức hóa học 1-5 và dimetyl sulfat trong bước 4 là nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:10.

14. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

dung môi cho phản ứng trong bước 4 là rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon hoặc keton có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon.

15. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

hiệu độ phản ứng trong bước 4 là nằm trong khoảng từ -5 đến 10°C.