



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

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

(11)



1-0035308

(51)⁸ C07D 213/79; C07D 213/803; C07D
213/02

(13) B

(21) 1-2017-05252

(22) 25/09/2015

(86) PCT/KR2015/010247 25/09/2015

(87) WO2016/195174 08/12/2016

(30) 10-2015-0079802 05/06/2015 KR

(45) 25/04/2023 421

(43) 26/03/2018 360A

(73) AMOREPACIFIC CORPORATION (KR)

106, Hangang-daero, Yongsan-gu, Seoul 140-777, Republic of Korea

(72) WOO, Byoung Young (KR); LEE, Ki-Wha (KR); NAM, Hyun-Jin (KR); PARK, Miyoung (KR); PARK, Young-Ho (KR).

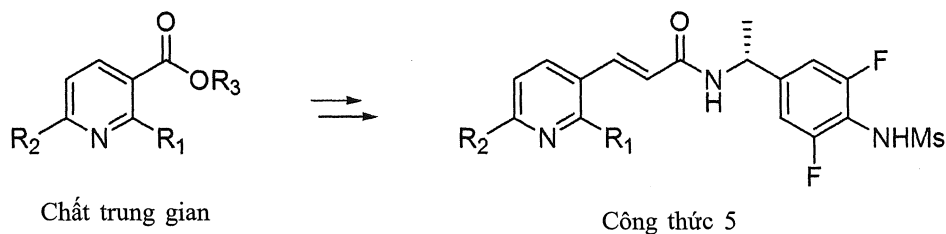
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT PYRIDIN ĐƯỢC THỂ

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế pyridin được thể bằng cách sử dụng amoni carbamat là nguồn nitơ để điều chế enamin làm chất trung gian, và sau đó cho hợp chất này phản ứng với các hợp chất khác. Theo phương pháp theo sáng chế, có thể điều chế pyridin được thể với hiệu suất cao trong thời gian phản ứng ngắn, bằng phương pháp bao gồm ít nhất hai bước. Ngoài ra, theo phương pháp này, phản ứng được tiến hành trong điều kiện không có dung môi và chất xúc tác, và do đó phương pháp thể hiện hiệu quả đặc biệt cao. Do đó, sáng chế có thể được sử dụng một cách rộng rãi trong các lĩnh vực thuốc và dược phẩm, trong các lĩnh vực trong đó pyridin được thể được điều chế.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế chất trung gian để điều chế chất dẫn xuất được biểu diễn bởi công thức 5 mà đóng vai trò làm chất đối kháng của thụ thể vanilloid 1 (VR1 hoặc TRPV1 (transient receptor potential vanilloid-1)).



Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể vanilloid tương ứng với chất dẫn xuất được biểu diễn bởi công thức 5 là thụ thể của capsaicin (8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide), thành phần cay của ớt. Việc tách dòng phân tử của TRPV1 thuộc về họ kênh TRP của kênh cation không chọn lọc đã được báo cáo trong năm 1997 (Caterina et al., 1997, Nature, 389, pp. 816-824).

TRPV1 được hoạt hóa hoặc làm nhạy bởi chất kích thích như capsaicin, resiniferatoxin, nhiệt, axit, anandamide, chất chuyển hóa lipid, v.v., và đóng vai trò quan trọng làm tác nhân hợp nhất vào phân tử của các chất kích thích độc hại ở động vật có vú (Tominaga). Tương tự, protein TRPV1 gia tăng ở các bệnh có bao gồm đau dữ dội. Sự hoạt hóa của TRPV1 bởi chất kích thích nội sinh/ngoại sinh không chỉ vận chuyển chất kích thích mà còn giải phóng các peptit thần kinh như chất P và CGRP (peptit liên quan đến gen calcitonin) từ các dây thần kinh, do đó gây ra viêm do thần kinh.

Ngoài ra, TRPV1 được biểu hiện trong các tế bào thần kinh cảm giác được phân bố suốt đường dạ dày-ruột và do đó được biểu hiện ở mức độ cao trong các bệnh viêm như hội chứng ruột kích thích và bệnh viêm ruột (Chan, et al., 2003, Lancet, 361, pp. 385-391; Yiangou et al., 2001, Lancet, 357, pp. 1338-1339). Sự hoạt hóa của TRPV1 gây ra sự giải phóng peptit thần kinh mà được biết là đóng vai trò chủ chốt

trong sự phát triển của các chứng rối loạn dạ dày-ruột như bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (gastroesophageal reflux disease - GERD) và loét tá tràng bởi sự kích thích các dây thần kinh cảm giác (Holzer P, 2004, *Eur. J. Pharmacol.*, pp. 231-241; Geppetti et al., 2004, *Br. J. Pharmacol.*, 141, pp. 1313-1320). Các dây thần kinh hướng tâm biểu hiện TRPV1 là được phân bố rất nhiều trong niêm mạc ở đường thở, và sự tăng phản ứng của phế quản là rất tương tự như sự tăng cảm giác đau về mặt cơ chế. Proton và các sản phẩm lipoxigenaza, đã được biết là các phối tử nội sinh cho TRPV1, là đã được biết đến rộng rãi làm các yếu tố góp phần chính cho sự phát triển của bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Hwang et al., 2002, *Curr. Opin. Pharmacol.*, pp. 235-242; Spina et al., 2002, *Curr. Opin. Pharmacol.*, pp. 264-272).

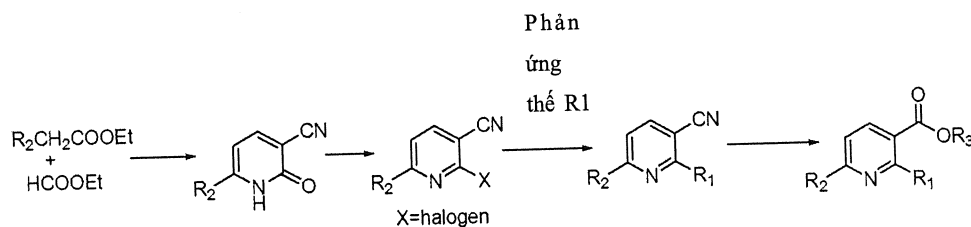
TRPV1 được phân bố không chỉ trong các dây thần kinh cảm giác hướng tâm chính mà còn ở các tế bào sừng biểu bì của người (Denda et al., 2001, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 291, pp. 1250-1250; Inoue et al., 2002, *Biochem Biophys Res Commun.*, 291, pp. 124-129). Nó cũng mang đến nhiều tác dụng kích thích và đau độc hại, như kích ứng và ngứa da, và do đó liên quan mật thiết với việc gây ra các bệnh và các rối loạn về da như kích ứng da do các yếu tố do thần kinh/các yếu tố không do thần kinh.

Trong các năm gần đây, chứng cứ đã được thu thập về các vai trò của TRPV1. TRPV1 có thể tham gia vào sự điều biến áp lực dòng máu/máu và nồng độ glucoza huyết thông qua sự giải phóng của các peptit thần kinh cảm giác hoạt động trên hệ mạch hoặc gây ra bệnh tiểu đường typ 1 (Inoue et al., *Cir. Res.*, 2006, 99, pp. 119-131; Razavi et al., 2006, *Cell*, 127, pp.1123-1135; Gram et al., 2007, *Eur. J. Neurosci.*, 25, pp. 213-223). Ngoài ra, chuột bất hoạt TRPV1 đã được ghi nhận là có các biểu hiện liên quan đến lo lắng kém hơn so với đồng loại kiểu dại của chúng mà không có sự khác biệt về khả năng di chuyển (Marsch et al., 2007, *J. Neurosci.*, 27(4), p. 832-839).

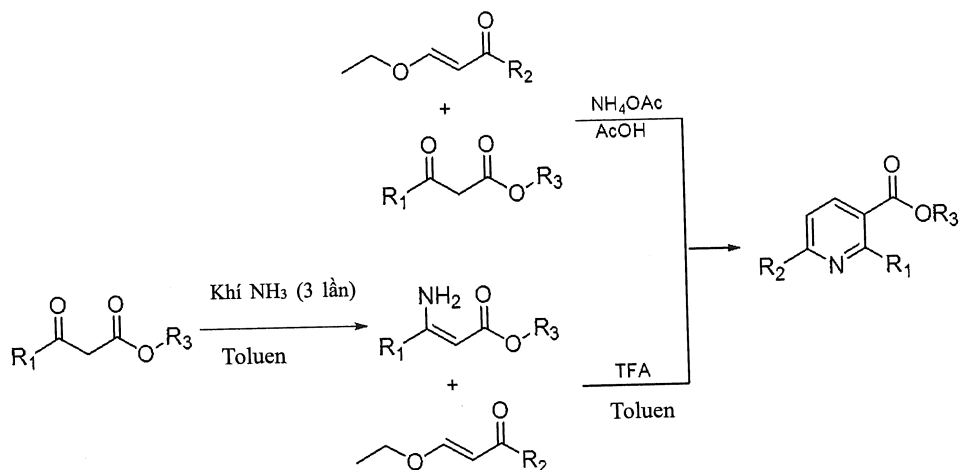
Các chất đối kháng TRPV1 khác nhau đang được phát triển dựa trên các phát hiện trên đây, và một vài patent đơn yêu cầu cấp patent liên quan đến TRPV1 đang trong giai đoạn phát triển đã được bộc lộ (Szallasi et al., 2007, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 6, pp. 357-372; Appendino et al., 2006, *Progress in Medicinal Chemistry*, 44, pp. 145-180; Rami et al., 2004, *Drug Discovery Today; Therapeutic Strategies*, 1, pp. 97-104; Correll et al., 2006, *Expert Opin. Ther. Patents*, 16, pp. 783-795; Kyle et al., 2006, *Expert Opin. Ther. Patents*, 16, pp. 977-996).

Phương pháp đã biết để điều chế chất dẫn xuất có công thức 5 được mô tả trong patent Hàn Quốc số 10-2009-0033916, bộc lộ chất dẫn xuất có công thức 5 làm chất đối kháng VR-1 và phương pháp điều chế chất này, đặc biệt là phương pháp điều chế chất dẫn xuất có công thức 5 bằng cách điều chế axit xinnamoyl và sau đó amit hóa nó bằng amin bất đối. Trong phương pháp nêu trên, hiệu quả điều chế của axit xinnamoyl, là chất trung gian chủ chốt, ảnh hưởng đến hiệu quả điều chế của hợp chất có công thức 5. Ngoài ra, vì axit xinnamoyl, là chất trung gian có công thức 5, bao gồm cấu trúc pyridin, hiệu quả điều chế của chất trung gian pyridin là quan trọng cho việc điều chế hiệu quả của chất trung gian chủ chốt, axit xinnamoyl. Mặc dù các phương pháp được thể hiện trong các sơ đồ 1 và 2 là được sử dụng rộng rãi để điều chế các chất trung gian pyridin chung, chúng không có lợi đối với điều chế quy mô lớn vì chúng sử dụng bước phản ứng lâu và vật liệu đầu vào có nguy cơ cao. Kết quả là, chúng có hiệu quả điều chế thấp và khó áp dụng chúng cho sản xuất lượng lớn do thiếu tính khả thi về mặt kinh tế. Mặc dù các giải pháp trong tình trạng kỹ thuật để cải thiện các phương pháp này đã được bộc lộ, nó không dễ dàng để áp dụng cho sản xuất lượng lớn vì nó có chi phí tương đối cao do độ tinh sạch thấp, thời gian phản ứng kéo dài và hiệu quả mẻ thấp.

Các tác giả sáng chế đã nhận ra và làm giảm nhẹ các vấn đề của các giải pháp trong tình trạng kỹ thuật trong việc điều chế các chất trung gian pyridin và nhờ đó hoàn thiện sáng chế và đạt được hiệu quả sản xuất cao và tính khả thi về mặt kinh tế bằng cách cải thiện độ tinh sạch thấp, thời gian phản ứng dài, và hiệu quả mẻ thấp, là các nhược điểm của các giải pháp trong tình trạng kỹ thuật.



[Sơ đồ 1]



[Sơ đồ 2]

Danh mục tài liệu trích dẫn

[Tài liệu sáng chế]

[Tài liệu sáng chế 1]

Đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2015-0079802

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hiệu quả chất trung gian pyridin cần thiết để điều chế hiệu quả chất dẫn xuất có công thức 5. Cụ thể là, sáng chế được tạo ra để phát hiện phương pháp điều chế mà áp dụng để sản xuất lượng lớn và có hiệu quả cao trong việc sản xuất các chất trung gian pyridin. Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hiệu quả chất trung gian pyridin bằng cách điều chế enamin với hiệu suất cao và độ tinh sạch trong thời gian ngắn bằng cách sử dụng nguồn nitơ mà chưa được sử dụng trước đó, nhằm tìm ra phương pháp điều chế với hiệu suất cao cho chất trung gian pyridin.

Giải quyết vấn đề

Đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2015-0079802, nộp ngày June 5, 2015, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó cho tất cả các mục đích. Đơn này cũng yêu cầu hưởng quyền ưu tiên từ đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-

2015-0079802, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó.

Nhằm thu được các mục đích trên đây, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế chất trung gian pyridin được thể bằng cách điều chế enamin làm chất trung gian sử dụng amoni cacbamat là nguồn nitơ và sau đó cho nó phản ứng không có dung môi.

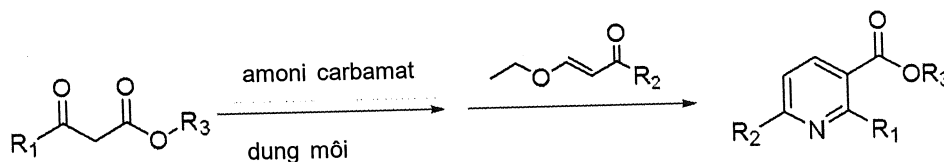
Hiệu quả của sáng chế

Theo phương pháp theo một khía cạnh của sáng chế, pyridin được thể có thể được điều chế với hiệu suất cao trong thời gian phản ứng ngắn bằng phương pháp bao gồm ít nhất hai bước. Phương pháp này cải thiện hiệu suất. Tương tự, phản ứng của phương pháp tiến hành trong điều kiện không có dung môi và do đó hiệu suất theo mẻ là rất cao.

Mô tả chi tiết sáng chế

[Các phương án]

Theo một khía cạnh, sáng chế có thể đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức cấu trúc 3 thông qua quy trình của sơ đồ 3 dưới đây.

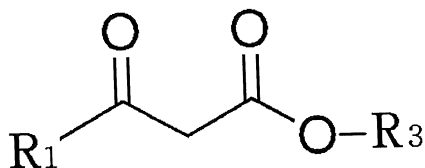


[Sơ đồ 3]

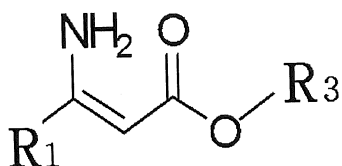
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức cấu trúc 4, bao gồm các bước:

(a) cho hợp chất có công thức cấu trúc 1 phản ứng với amoni carbamat để điều chế chất trung gian enamin có công thức cấu trúc 2; và

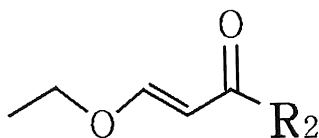
(b) cho chất trung gian có công thức cấu trúc 2 phản ứng với hợp chất có công thức cấu trúc 3 để điều chế hợp chất có công thức cấu trúc 4.



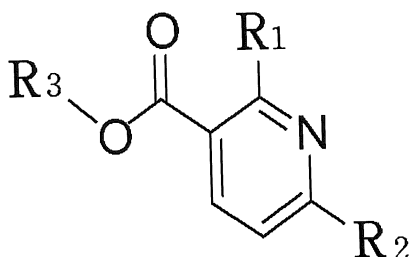
[Công thức 1]



[Công thức 2]



[Công thức 3]



[Công thức 4]

Trong các công thức trên đây, R₁ có thể là hydro; C₁-C₆alkyl; hydroxy C₁-C₆alkyl; C₁-C₆haloalkyl; C₂-C₆alkenyl; C₂-C₆haloalkenyl; vinyl được thế bằng C₁-C₂alkoxycarbonyl hoặc phenyl; C₂-C₆alkynyl; C₂-C₆haloalkynyl; ethynyl được thế bằng trimethylsilyl, hydroxyl, C₁-C₂alkoxy, C₁-C₂alkoxycarbonyl hoặc phenyl; C₃-C₆allenyl; C₃-C₆xycloalkyl; C₃-C₆xycloalkyl được thế bằng halogen; C₁-C₆alkoxy; C₃-C₆alkenyloxy; C₃-C₆alkynyloxy; C₁-C₆haloalkoxy; C₃-C₆haloalkenyloxy; xyano-C₁-C₄alkoxy; C₁-C₄alkoxy-C₁-C₄alkoxy; C₁-C₄alkylthio-C₁-C₄alkoxy; C₁-C₄alkylsulfinyl-C₁-C₄alkoxy; C₁-C₄alkoxycarbonyl-C₁-C₄alkoxy; C₁-C₆alkylthio; C₁-C₆alkylsulfinyl; C₁-C₆alkylsulfonyl; C₁-C₆haloalkylthio; C₁-C₆haloalkylsulfinyl; C₁-C₆haloalkylsulfonyl; C₁-C₄alkoxycarbonyl-C₁-C₄alkylthio; C₁-C₄alkoxycarbonyl-C₁-C₄alkylsulfinyl; C₁-C₄alkoxycarbonyl-C₁-C₄alkylsulfonyl; benzyl-S(O)_{n1}-; C₁-C₆alkylamino; C₂-C₆dialkylamino; C₁-C₆alkylaminosulfonyl; di-(C₁-C₆alkylamino)sulfonyl; benzyloxy; benzyl; phenyl; phenoxy; phenylthio; phenylsulfinyl; phenylsulfonyl; và các nhóm chứa phenyl được thế bằng C₁-C₃alkyl, C₁-C₃haloalkyl, C₁-C₃alkoxy, C₁-C₃haloalkoxy, halogen, xyano hoặc nitro; OS(O)_{n2}-R₂₁; N(R₂₃)-S(O)_{n3}-R₂₂; xyano; carbamoyl; C₁-C₄alkoxycarbonyl; formyl; halogen;

thioxyanato; amino; C₁-C₄alkoxy- C₁-C₄alkyl; C₁-C₄alkyl- S(O)_{n4}-C₁-C₄alkyl; xyano-C₁-C₄alkyl; C₁-C₆alkylcarbonyloxy-C₁-C₄alkyl; C₁-C₄alkoxycarbonyl-C₁-C₄alkyl; C₁-C₄alkoxycarbonyloxy-C₁-C₄alkyl; C₁-C₄thioxyanato-C₁-C₄alkyl; benzyloxy-C₁-C₄alkyl; C₂-C₆oxiranyl; C₁-C₄alkylamino-C₁-C₄alkyl; di-(C₁-C₄-alkyl)amino-C₁-C₄alkyl; C₁-C₁₂alkylthiocarbonyl-C₁-C₄alkyl; formyl-C₁-C₄alkyl; hệ vòng một vòng hoặc hai vòng ngưng tụ có 5 đến mười cạnh mà là thơm hoặc no một phần, và có thể có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh, trong đó hệ vòng có thể được liên kết với vòng pyridin thông qua C₁-C₄alkylen, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂O-, -CH₂N(C₁-C₄alkyl)-, -CH₂SO-, hoặc nhóm -CH₂SO₂-, trong đó mỗi hệ vòng có thể chứa không quá 2 nguyên tử oxy và lưu huỳnh, và trong đó hệ vòng là hệ vòng được chọn từ nhóm bao gồm các hệ vòng được thế một lần, hai lần hoặc ba lần bởi ít nhất một nhóm được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₃-C₆alkenyl, C₃-C₆haloalkenyl, C₃-C₆alkynyl, C₃-C₆haloalkynyl, C₁-C₆alkoxy, C₁-C₆haloalkoxy, C₃-C₆alkenyloxy, C₃-C₆alkynyloxy, mercapto, C₁-C₆alkylthio, C₁-C₆haloalkylthio, C₃-C₆alkenylthio, C₃-C₆haloalkenylthio, C₃-C₆alkynylthio, C₂-C₅alkoxyalkylthio, C₃-C₅acetylalkylthio, C₃-C₆alkoxycarbonylalkylthio, C₂-C₄xyanoalkylthio, C₁-C₆alkylsulfinyl, C₁-C₆haloalkylsulfinyl, C₁-C₆alkylsulfonyl, C₁-C₆haloalkylsulfonyl, aminosulfonyl, C₁-C₂alkylaminosulfonyl, di-(C₁-C₂alkyl)aminosulfonyl, di-(C₁-C₄alkyl)amino, halogen, xyano, nitro, phenyl và benzylthio;

R₂ có thể là C₁-C₆haloalkyl; và

R₃ có thể là hydro hoặc C₁-C₆alkyl.

Theo một khía cạnh của sáng chế, R₁ có thể là hydro, C₁-C₆alkyl, hydroxy C₁-C₆alkyl, C₁-C₆haloalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆haloalkenyl, C₂-C₆alkynyl, C₂-C₆haloalkynyl, C₃-C₆xycloalkyl, C₃-C₆xycloalkyl được thế bằng halogen, C₁-C₆alkoxy, C₃-C₆alkenyloxy, C₃-C₆alkynyloxy, C₁-C₆haloalkoxy, C₃-C₆haloalkenyloxy, C₁-C₆alkylthio, C₁-C₆alkylsulfinyl, C₁-C₆alkylsulfonyl, C₁-C₆haloalkylthio, C₁-C₆haloalkylsulfinyl, C₁-C₆haloalkylsulfonyl, C₁-C₆alkylamino, C₂-C₆dialkylamino, C₁-C₆alkylaminosulfonyl, benzyloxy, benzyl, phenyl, phenoxy, phenylthio, phenylsulfinyl, hoặc phenylsulfonyl;

R₂ có thể là triflorometyl, difloroclorometyl, pentafloroetyl, heptafloropropyl, hoặc diflorometyl; và R₃ có thể là hydro hoặc C₁-C₃alkyl.

Theo một khía cạnh của sáng chế, R_1 có thể là C_1 - C_6 alkyl; R_2 có thể là triflorometyl, difloroclorometyl, pentafloroetyl, heptafloropropyl, hoặc diflorometyl; và R_3 có thể là C_1 - C_3 alkyl.

Theo một khía cạnh của sáng chế, R_1 có thể là n-propyl; R_2 có thể là triflorometyl; và R_3 có thể là methyl hoặc etyl.

Theo một khía cạnh của sáng chế, khi R_1 là n-propyl, R_2 là triflorometyl, và R_3 là methyl, hợp chất có công thức cấu trúc 4 có thể là methyl 2-propyl-6-(triflorometyl) nicotinate. Đặc biệt là, khi R_3 là methyl và R_1 là propyl, hợp chất có công thức cấu trúc 2 có thể là methyl butyryl axetat. Tương tự, đặc biệt là, khi R_2 là triflorometyl, hợp chất có công thức cấu trúc 3 có thể là 4-etoxy-1,1,1-trifloro-3-buten-2-on.

Theo một khía cạnh của sáng chế, bước (a) có thể được thực hiện trong dung môi hữu cơ.

Theo một khía cạnh của sáng chế, dung môi hữu cơ có thể là ít nhất một dung môi được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol, propanol, rượu isopropyl, butanol, etyl axetat, diclorometan, axeton, hexan, toluen, benzen, xylen và axetonitril. Đặc biệt là, theo một khía cạnh của sáng chế, dung môi hữu cơ có thể là metanol.

Theo một khía cạnh của sáng chế, bước (a) có thể là bước cho phản ứng hợp chất có công thức cấu trúc 1 với amoni carbamat có khuấy ở nhiệt độ 15 đến 30°C trong 30 phút đến 90 phút. Đặc biệt là, nhiệt độ khuấy có thể là 10 đến 30°C, đặc biệt hơn 15 đến 25°C, đặc biệt hơn 25°C. Tương tự, đặc biệt là, thời gian khuấy có thể là 30 phút đến 90 phút, đặc biệt hơn 50 phút đến 70 phút, đặc biệt hơn 60 phút.

Theo một khía cạnh của sáng chế, bước (b) có thể là bước loại bỏ dung môi hữu cơ từ sản phẩm được điều chế ở bước (a) và sau đó thực hiện phản ứng trong điều kiện không có dung môi và chất xúc tác.

Theo một khía cạnh của sáng chế, bước (b) có thể là bước thực hiện phản ứng mà không có dung môi và chất xúc tác để điều chế hợp chất có công thức cấu trúc (4).

Phương pháp theo một khía cạnh của sáng chế khác biệt ở chỗ phản ứng bao gồm enamín được thực hiện trong điều kiện không có dung môi và chất xúc tác như được mô tả trên đây, do đó thu được hiệu suất cao một cách đặc biệt khi so với các phương pháp tiến hành phản ứng với điều kiện có dung môi hoặc chất xúc tác. Ví dụ, các phương pháp sử dụng amoni axetat có thể sử dụng axit axetic dư làm chất xúc tác và dung môi, nhưng hiệu suất của hợp chất trong các điều kiện này là thấp hơn hiệu

suất của sáng chế. Ngoài ra, các phương pháp để tổng hợp mà không tạo ra enamin làm chất trung gian có thể sử dụng toluen làm dung môi và axit trifloroaxetic làm chất xúc tác. Tuy nhiên, hiệu suất của phương pháp này là cũng thấp hơn hiệu suất của sáng chế. Do đó, phương pháp của sáng chế đạt được hiệu quả sản xuất và hiệu suất theo mẻ đặc biệt cao trong điều chế hợp chất bằng cách thực hiện phản ứng trong điều kiện không có dung môi và chất xúc tác.

Theo một khía cạnh của sáng chế, bước (b) có thể là bước cho enamin có công thức cấu trúc 2 phản ứng với hợp chất có công thức cấu trúc 3 có khuấy ở nhiệt độ 70 đến 120°C trong 2 giờ đến 4 giờ.

Theo một khía cạnh của sáng chế, phản ứng của bước (b) có thể được thực hiện có khuấy ở nhiệt độ 70 đến 120°C trong 2 giờ đến 4 giờ. Đặc biệt là, nhiệt độ khuấy có thể là 70-120°C, đặc biệt là 70-110°C, 70-100°C, 70-90°C, 75-85°C hoặc 78-82°C, đặc biệt hơn 80°C. Tương tự, đặc biệt là, thời gian khuấy có thể là 2 giờ đến 4 giờ, đặc biệt hơn 3 giờ.

Theo một khía cạnh của sáng chế, phương pháp có thể là phương pháp mà đạt được hiệu suất của hợp chất có công thức cấu trúc 4 là 70% hoặc lớn hơn. Đặc biệt là, hiệu suất có thể là 60% hoặc cao hơn, 65% hoặc cao hơn, 70% hoặc cao hơn, 75% hoặc cao hơn, 80% hoặc cao hơn, 85% hoặc cao hơn, 90% hoặc cao hơn, 95% hoặc cao hơn, hoặc 99% hoặc cao hơn và 100% hoặc thấp hơn, 95% hoặc thấp hơn, 90% hoặc thấp hơn, 85% hoặc thấp hơn, 80% hoặc thấp hơn, 75% hoặc thấp hơn, 70% hoặc thấp hơn, hoặc 65% hoặc thấp hơn.

Theo một khía cạnh của sáng chế, bước (a) có thể là được thực hiện bằng cách cho phản ứng 0,8-1,2 đương lượng của amoni carbamat với 1 đương lượng hợp chất có công thức cấu trúc 1. Đặc biệt là, đương lượng của amoni carbamat đối với đương lượng của hợp chất có công thức cấu trúc 1 có thể là 0,1 đương lượng hoặc cao hơn, 0,2 đương lượng hoặc cao hơn, 0,5 đương lượng hoặc cao hơn, 0,8 đương lượng hoặc cao hơn, 0,9 đương lượng hoặc cao hơn, 1,0 đương lượng hoặc cao hơn, 1,05 đương lượng hoặc cao hơn, 1,1 đương lượng hoặc cao hơn, 1,2 đương lượng hoặc cao hơn, 1,3 đương lượng hoặc cao hơn, hoặc 1,5 đương lượng hoặc cao hơn, hoặc 2,0 đương lượng hoặc thấp hơn, 1,5 đương lượng hoặc thấp hơn, 1,3 đương lượng hoặc thấp hơn, 1,2 đương lượng hoặc thấp hơn, 1,1 đương lượng hoặc thấp hơn, 1,05 đương lượng hoặc thấp hơn, 1,0 đương lượng hoặc thấp hơn, 0,9 đương lượng hoặc thấp hơn, 0,8

đương lượng hoặc thấp hơn, 0,5 đương lượng hoặc thấp hơn, 0,2 đương lượng hoặc thấp hơn, hoặc 0,1 đương lượng hoặc thấp hơn.

Theo một khía cạnh, sáng chế có thể đề cập đến hợp chất có công thức cấu trúc 4 được điều chế bằng phương pháp theo một khía cạnh của sáng chế.

Theo một khía cạnh, sáng chế có thể đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức cấu trúc 4, bao gồm các bước:

(1) trộn hợp chất có công thức cấu trúc 1 với amoni carbamat trong dung môi hữu cơ.

Theo một khía cạnh của sáng chế, phương pháp có thể bao gồm thêm, sau bước (1), bước (2) khuấy dung dịch trộn ở nhiệt độ phòng (15 đến 25°C) và sau đó cất chân không dung dịch để loại bỏ dung môi hữu cơ.

Theo một khía cạnh của sáng chế, việc khuấy trong bước (2) có thể được thực hiện trong 30 phút đến 90 phút, đặc biệt hơn 40 phút đến 80 phút, đặc biệt hơn 50 phút đến 70 phút, đặc biệt hơn 55 phút đến 65 phút.

Theo một khía cạnh của sáng chế, việc cất chân không trong bước (2) có thể được thực hiện ở nhiệt độ là 50°C đến 70°C, đặc biệt hơn 55°C đến 65°C, đặc biệt hơn, 58°C đến 62°C.

Theo một khía cạnh của sáng chế, việc cất chân không trong bước (2) có thể được thực hiện ở áp suất là 1 torr đến 20 torr, đặc biệt là 5 torr đến 15 torr, đặc biệt hơn 8 torr đến 12 torr.

Theo một khía cạnh của sáng chế, việc cất chân không trong bước (2) có thể được thực hiện trong 10 phút đến 60 phút, đặc biệt là 20 phút đến 40 phút, đặc biệt hơn, 25 phút đến 35 phút.

Theo một khía cạnh của sáng chế, phương pháp có thể bao gồm thêm, sau bước (2), bước (3) thêm hợp chất có công thức cấu trúc 3 vào enamin có công thức cấu trúc 2 còn lại sau khi cất sau đó khuấy chúng.

Theo một khía cạnh của sáng chế, việc khuấy trong bước (3) có thể được thực hiện ở 60 đến 100°C, đặc biệt hơn 70 đến 90°C, đặc biệt hơn 75 đến 85°C.

Theo một khía cạnh của sáng chế, việc khuấy trong bước (3) có thể được thực hiện trong 1 đến 5 giờ, đặc biệt hơn trong 2 đến 4 giờ, đặc biệt hơn trong 2,5 đến 3,5 giờ.

Theo một khía cạnh của sáng chế, phương pháp có thể bao gồm thêm, sau

bước (3), bước (4) làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng sau khi hoàn thành phản ứng với khuấy, thêm heptan và axit clohydric vào hỗn hợp, trộn chúng và chiết lớp hữu cơ.

Theo một khía cạnh của sáng chế, việc làm lạnh trong bước (4) có thể được thực hiện ở nhiệt độ là 15 đến 30°C, đặc biệt hơn 20 đến 30°C, đặc biệt hơn 23 đến 27°C.

Theo một khía cạnh của sáng chế, nồng độ của axit clohydric trong bước (4) có thể là 0,1 đến 3N, đặc biệt hơn 0,5 đến 1,5N, đặc biệt hơn 0,8 đến 1,2N.

Theo một khía cạnh của sáng chế, phương pháp có thể bao gồm thêm, sau bước (4), bước (5) rửa lớp hữu cơ được chiết bằng nước và nước muối, thêm magie sulfat và sau đó khuấy chúng để thu được hợp chất có công thức cấu trúc 4.

Theo một khía cạnh của sáng chế, việc khuấy trong bước (4) có thể được thực hiện trong 1 đến 20 phút, đặc biệt hơn 2 đến 10 phút, đặc biệt hơn 3 đến 7 phút.

Theo một khía cạnh của sáng chế, bước (4) có thể bao gồm thêm khâu lọc sau khi khuấy. Đặc biệt là, việc lọc trong bước (4) có thể được thực hiện với phễu Büchner.

Theo một khía cạnh của sáng chế, bước (4) có thể bao gồm thêm khâu cô đặc trong chân không sau khi lọc.

Theo một khía cạnh của sáng chế, việc cô đặc tổng chân không trong bước (4) có thể được thực hiện ở áp suất là 1 torr đến 20 torr, đặc biệt là 5 torr đến 15 torr, đặc biệt hơn 8 torr đến 12 torr.

Theo một khía cạnh của sáng chế, việc cô đặc trong chân không trong bước (4) có thể được thực hiện ở nhiệt độ là 20 đến 60°C, đặc biệt hơn 30 đến 50°C, đặc biệt hơn 35 đến 45°C.

Theo một khía cạnh của sáng chế, việc cô đặc trong chân không trong bước (4) có thể được thực hiện trong 20 đến 60 phút, đặc biệt hơn 30 đến 50 phút, cụ thể là từ 35 đến 45 phút.

Theo một khía cạnh của sáng chế, việc cất chân không trong bước (2) có thể là để loại bỏ dung môi hữu cơ.

Các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này được hiểu là theo cách sử dụng thông thường bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này. Ví dụ, alkyl được thể có thể đề cập đến chuỗi alkyl trong đó ít nhất một liên kết được thể bằng

nguyên tử hoặc công thức khác với hydro.

Theo một khía cạnh của sáng chế, methyl butyryl axetat có thể đề cập đến hợp chất mà cũng được đề cập là methyl 3-oxocaproat và có số CAS là 30414-54-1 và khối lượng phân tử là 144,17 Da.

Theo một khía cạnh của sáng chế, 4-etoxy-1,1,1-trifloro-3-buten-2-on có thể đề cập đến hợp chất có số CAS là 17129-06-5 và khối lượng phân tử là 168,11 Da.

Theo một khía cạnh của sáng chế, amoni carbamat có thể đề cập đến hợp chất có số CAS là 1111-78-0 và khối lượng phân tử là 78,07 Da.

Theo một khía cạnh của sáng chế, methyl 2-propyl-6-(triflorometyl)nicotinate có thể đề cập đến hợp chất mà cũng được đề cập đến là methyl este của axit 2-propyl-6-triflorometyl-nicotinic, có thể được sử dụng trong bản mô tả này theo cách hoán đổi cho nhau với INT-4 và có thể có khối lượng phân tử là 247,21 Da.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sự tạo thành và hiệu quả của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn với tham chiếu đến các Ví dụ và Ví dụ thử nghiệm. Tuy nhiên, các Ví dụ và các Ví dụ thử nghiệm được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa để tạo điều kiện thuận lợi cho việc hiểu sáng chế, và phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các Ví dụ này.

Ví dụ 1: Điều chế methyl 2-propyl-6-(triflorometyl)nicotinate bằng phương pháp theo một khía cạnh của sáng chế

Methyl butyryl axetat (22,8 g, 0,158 mol) (Alfa Aesar) và amoni carbamat (13,5 g, 0,173 mol) (Sigma Aldrich) được trộn trong 200 ml metanol trong bình đáy tròn 500 ml. Dung dịch trộn được khuấy ở 25°C trong 60 phút và sau đó chưng trong chân không ở 60°C và 10 torr trong 30 phút. 4-etoxy-1,1,1-trifloro-3-buten-2-on (32 g, 0,190 mol) được thêm vào chất lỏng (enamin) còn lại sau chưng cất, sau đó khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Sau khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 25°C. 300 ml heptan và 300 ml axit clohydric 1N được thêm tiếp vào đó và đảo trộn, và sau đó lớp hữu cơ được chiết ra. Lớp hữu cơ chiết được rửa bằng 400 ml nước và 400 ml nước muối bão hòa và 5 g magie sulfat được thêm vào đó. Hỗn hợp được khuấy trong 5 phút, sau đó lọc qua phễu Büchner và cô trong chân không ở 10 torr và 40°C trong 40 phút để thu được 31,2g (80%) chất lỏng màu vàng.

Kết quả NMR của chất lỏng màu vàng thu được là như sau.

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 8,40 (d, 1H, $J = 1,2\text{Hz}$), δ 7,87 (d, 1H, $J = 1,2\text{Hz}$), 3,91 (s, 3H), 3,08 ~ 3,04 (m, 2H), 1,69 ~ 1,65 (m, 2H), 0,94 ~ 0,90 (t, 3H, $J = 1,2\text{Hz}$).

Ví dụ so sánh 1

Quy trình như trong Ví dụ 1 được thực hiện ngoại trừ khí amoniac được thêm vào thay vì amoni carbamat, và thu được 3,9g (10%) chất lỏng màu vàng.

Ví dụ so sánh 2

Quy trình như trong Ví dụ 1 được thực hiện ngoại trừ amoni axetat được thêm vào thay vì amoni carbamat, và thu được 7,8g (20%) chất lỏng màu vàng.

Ví dụ so sánh 3

Quy trình như trong Ví dụ 1 được thực hiện mà không có bước loại bỏ metanol bằng cách chưng cất chân không, và thu được 5,85g (15%) chất lỏng màu vàng.

Ví dụ so sánh 4

Quy trình như trong Ví dụ 1 được thực hiện nhưng không có khâu điều chế enamin. Thay vào đó, metyl butyryl axetat (1 đương lượng) và amoni axetat (2 đương lượng) được trộn trong 200 ml axit axetic, sau đó là khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 25°C . 300 ml heptane và 300 ml axit clohydric 1N được thêm tiếp vào đó, và lớp hữu cơ được chiết ra. Lớp hữu cơ chiết được được rửa bằng 400 ml nước và 400 ml nước muối bão hòa, và sau đó 5 g magie sulfat được thêm vào đó, sau đó là khuấy, lọc và cô trong chân không để thu được 21,06g (54%) chất lỏng màu vàng.

Ví dụ so sánh 5

Quy trình như trong Ví dụ 1 được thực hiện ngoại trừ trong khâu sản xuất enamin, metyl butyryl axetat (1 đương lượng) và khí amoniac (dư) được trộn trong 200 ml toluen. Dung dịch trộn sau đó được khuấy trong 4 giờ ở 25°C mà không có quy trình loại bỏ dung môi toluen. Sau đó, 4-etoxy-1,1,1-trifloro-3-buten-2-on (1,2 đương lượng) được thêm với axit trifloroaxetic, sau đó khuấy tiếp ở 80°C trong 3 giờ. Sau khi phản ứng được hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 25°C . 300 ml heptan và 300 ml axit clohydric 1N được thêm tiếp vào đó, và lớp hữu cơ được chiết ra. Lớp hữu cơ chiết được được rửa bằng 400 ml nước và 400 ml nước muối bão hòa, và sau đó 5 g magie sulfat được thêm vào đó, sau đó là khuấy, lọc và cô trong chân không để thu được 16,77g (43%) chất lỏng màu vàng.

Bảng 1 dưới đây thể hiện thời gian phản ứng, loại và đương lượng của nguồn amoni, và hiệu suất của metyl 2-propyl-6-(triflorometyl)nicotinate trong điều chế enamin trong các quy trình ở các Ví dụ và Ví dụ so sánh.

Bảng 1

	Nguồn amoni	Lượng (đương lượng)	Thời gian phản ứng trong điều chế enamin (giờ)	Hiệu suất phản ứng (%)
Ví dụ 1	Amoni carbamat	1,05	1	80
Ví dụ so sánh 1	Khí amoni	Dư	1	10
Ví dụ so sánh 2	Amoni axetat	2	1	20
Ví dụ so sánh 3	Amoni carbamat	1,05	1	15
Ví dụ so sánh 4	Amoni axetat	2	-	54
Ví dụ so sánh 5	Khí amoni	Dư	4	43

Các kết quả trong Bảng 1 thể hiện rằng, khi amoni carbamat được sử dụng trong điều chế enamin như trong phương pháp theo một khía cạnh của sáng chế, thời gian phản ứng để điều chế enamin là 1 giờ, là ngắn nhất, và thu được hiệu suất cao nhất của sản phẩm.

Về mặt hiệu suất sản phẩm, phương pháp theo một khía cạnh của sáng chế cho phép thu được INT-4 với hiệu suất là 80%, và do đó cho phép thu được sản phẩm với hiệu suất cao nhất. Khi thực hiện quy trình giống như vậy nhưng sử dụng khí amoni và amoni axetat làm nguồn amoni, hiệu suất sản phẩm tương ứng là 10% và 20%. Các kết quả chỉ ra rằng việc sử dụng amoni carbamat của sáng chế làm nguồn amoni dẫn đến việc tăng hiệu suất một cách đặc biệt.

Trên cơ sở so sánh các kết quả của sáng chế với các kết quả của Ví dụ so sánh 3, trong đó phương pháp theo một khía cạnh của sáng chế được thực hiện mà không loại bỏ dung môi, Ví dụ so sánh 3, trong đó dung môi metanol không được loại bỏ, thu được hiệu suất sản phẩm là 15%, đây là hiệu suất rất thấp so với hiệu suất của sáng chế, mà được thực hiện trong điều kiện không có dung môi. Các kết quả chỉ ra rằng phản ứng được tiến hành trong điều kiện không có dung môi như trong sáng chế đạt được hiệu suất sản phẩm tăng cao đặc biệt.

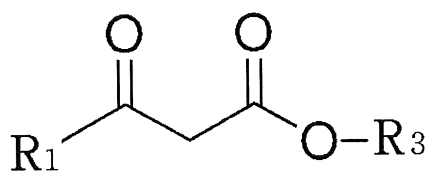
Ngoài ra, Ví dụ so sánh 4 đề cập đến phương pháp sử dụng amoni axetat làm nguồn amoniac và axit axetic làm chất xúc tác và dung môi. Điều này tương ứng với phản ứng đơn mà không tạo ra enamin. Các kết quả đã chỉ ra rằng, trong trường hợp này, hiệu suất của sản phẩm cũng đặc biệt thấp khi so với sáng chế, trong đó phản ứng được thực hiện với amoni carbamat trong điều kiện không có dung môi và chất xúc tác.

Ví dụ so sánh 5 đề cập đến phương pháp sử dụng khí amoniac trong dung môi toluen trong sản xuất enamin và sau đó cho enamin phản ứng với 4-etoxy-1,1,1-trifloro-3-buten-2-on với sự có mặt của chất xúc tác axit trifloroaxetic. Các kết quả đã chỉ ra rằng, trong trường hợp này, hiệu suất của sản phẩm cũng đặc biệt thấp khi so với sáng chế, trong đó phản ứng được thực hiện với amoni carbamat trong điều kiện không có dung môi và chất xúc tác. Ngoài ra, về mặt thời gian sản xuất enamin, phương pháp theo sáng chế tạo ra enamin với thời gian giảm đi một cách đáng kể, và do đó kinh tế hơn.

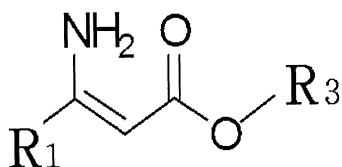
Do đó, phương pháp theo sáng chế thu được hiệu suất điều chế INT-4 cao hơn một cách đặc biệt so với các Ví dụ so sánh mặc dù phản ứng được thực hiện không có chất xúc tác và dung môi. Do đó, phương pháp cho phép điều chế INT-4 với độ tinh sạch cao với phương pháp kinh tế và hiệu quả. Ngoài ra, việc sử dụng amoni carbamat làm nguồn amoniac cải thiện một cách đáng kể thời gian và hiệu suất trong điều chế các chất trung gian pyridin như methyl 2-propyl-6-(triflorometyl)nicotinate so với các nguồn amoniac khác, và do đó khiến việc tổng hợp các hợp chất kinh tế hơn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

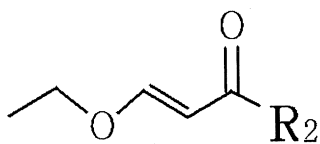
1. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức cấu trúc 4, bao gồm các bước:
- (a) cho hợp chất có công thức cấu trúc 1 phản ứng với amoni carbamat để điều chế chất trung gian enamin có công thức cấu trúc 2; và
- (b) cho chất trung gian có công thức cấu trúc 2 phản ứng với hợp chất có công thức cấu trúc 3 để điều chế hợp chất có công thức cấu trúc 4.



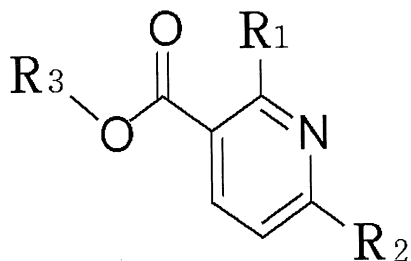
[Công thức 1]



[Công thức 2]



[Công thức 3]



[Công thức 4]

trong đó R₁ là n-propyl;

R₂ là triflometyl; và

R₃ là metyl,

trong đó bước (a) bao gồm:

trộn hợp chất có công thức cấu trúc 1 với amoni carbamat trong dung môi hữu cơ; và

khuấy dung dịch trộn và sau đó cất chân không dung dịch để loại bỏ dung môi hữu cơ, và

trong đó bước (b) là bước thực hiện phản ứng mà không có dung môi và chất xúc tác để điều chế hợp chất có công thức cấu trúc 4.

2. Phương pháp theo điểm 1,

trong đó dung môi hữu cơ là ít nhất một dung môi được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol, propanol, rượu isopropyl, butanol, ethyl axetat, diclorometan, axeton, hexan, toluen, benzen, xylene và axetonitril.

3. Phương pháp theo điểm 2,

trong đó dung môi hữu cơ là metanol.

4. Phương pháp theo điểm 1,

trong đó hiệu suất của hợp chất có công thức cấu trúc 4 là 70% hoặc cao hơn.

5. Phương pháp theo điểm 1,

trong đó bước (a) là bước cho phản ứng 0,8-1,2 đương lượng của amoni carbamat với 1 đương lượng hợp chất có công thức cấu trúc 1.

6. Phương pháp theo điểm 1,

trong đó bước (a) là bước phản ứng hợp chất có công thức cấu trúc 1 với amoni carbamat có khuấy ở nhiệt độ 15 đến 30°C trong 50 phút đến 70 phút.

7. Phương pháp theo điểm 1,

trong đó bước (b) là bước phản ứng enamin có công thức cấu trúc 2 với hợp chất có công thức cấu trúc 3 có khuấy ở nhiệt độ 70 đến 120°C trong 2 giờ đến 4 giờ.