



(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)



1-0035740

(51)⁸ C07D 213/75

(13) B

(21) 1-2019-01691

(22) 15/09/2017

(86) PCT/JP2017/033461 15/09/2017

(87) WO 2018/052115 A1 22/03/2018

(30) 2016-181235 16/09/2016 JP

(45) 25/05/2023 422

(43) 25/06/2019 375A

(73) MMAG Co., Ltd. (JP)

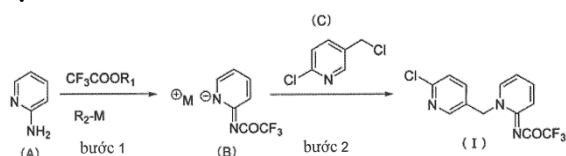
1-19-1, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo 103-0027 Japan

(72) KITSUDA Shigeki (JP); NAKANISHI Nozomu (JP); SUMI Shinjiro (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT CHẤT KIỂM SOÁT SINH VẬT GÂY HẠI

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) dưới đây với hợp chất có công thức (A) dưới đây làm chất ban đầu thông qua việc sản xuất chất trung gian có công thức (B) dưới đây bằng cách sử dụng este của axit trifloaxetic và bazơ kim loại.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp tối ưu để sản xuất chất kiểm soát sinh vật gây hại có cấu trúc 2-axyliminopyridin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các dẫn xuất 2-axyliminopyridin như N-[1-((6-clopyridin-3-yl)metyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit có công thức (I) được mô tả dưới đây là hợp chất hữu ích làm chất kiểm soát sinh vật gây hại (tài liệu sáng chế 1).

Các tài liệu kỹ thuật liên quan (tài liệu sáng chế 1 đến 4) mô tả phương pháp sản xuất chất kiểm soát sinh vật gây hại có cấu trúc 2-axyliminopyridin.

Tài liệu sáng chế 1 và 2 mô tả phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) bằng phản ứng axyl hóa sử dụng este của axit trifloaxetic. Tuy nhiên, phương pháp này sử dụng một lượng lớn chất phản ứng este của axit trifloaxetic, và hiệu suất thấp. Mặc dù tài liệu sáng chế 4 cũng mô tả phương pháp sản xuất hợp chất được đề cập trên đây bằng cách sử dụng este của axit trifloaxetic, nhưng hiệu suất thấp và phản ứng này diễn ra trong một khoảng thời gian dài. Vì những lý do trên, phương pháp sản xuất được mô tả trong các tài liệu trên là không thích hợp để sản xuất với quy mô công nghiệp.

Ngoài ra, tài liệu sáng chế 3 cũng mô tả phương pháp cụ thể để sản xuất hợp chất có công thức (I). Tuy nhiên, chất phản ứng sử dụng trong bước axyl hóa bị giới hạn ở axit trifloaxetic, và không có phần mô tả hay gợi ý nào đề cập đến phương pháp mà sử dụng este của axit trifloaxetic như được mô tả trong tài liệu sáng chế 1, 2, và 4.

Tóm lại, cho đến nay, không có phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) nào mà thích hợp để sản xuất công nghiệp và có thể thu được hợp chất với hiệu suất cao và trong một khoảng thời gian ngắn bằng cách sử dụng este của axit trifloaxetic.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố quốc tế số WO 2012/029672

Tài liệu sáng chế 2: Công bố quốc tế số WO 2013/031671

Tài liệu sáng chế 3: Công bố quốc tế số WO 2015/137216

Tài liệu sáng chế 4: Công bố quốc tế số WO 2016/005276

Tài liệu sáng chế 5: Công bố đơn sáng chế Nhật bản không thẩm định số 2003-321441

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Russian Journal of organic chem 48 (10) P 1297-1301, 2012

Tài liệu phi sáng chế 2: Tetrahedron 59, P 9019-9029, 2003

Tài liệu phi sáng chế 3: Bioorg. Med. Chem 10, P 3175-3185, 2002

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là nhằm đề xuất phương pháp sản xuất N-[1-((6-clopyridin-3-yl)methyl)pyridin-2(1H)-yliden]-2,2,2-trifloaxetamit có công thức (I) được mô tả dưới đây với hiệu suất cao và trong khoảng thời gian ngắn, và còn đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất với lượng cần thiết để làm chất kiểm soát sinh vật gây hại một cách ổn định, không tốn kém và có quy mô công nghiệp.

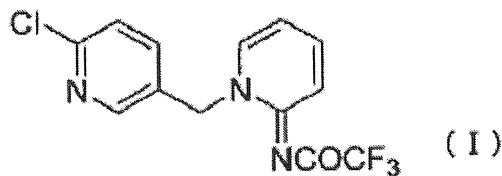
Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã phát hiện thấy rằng, trong phương pháp sản xuất đề thu được hợp chất có công thức (I) dưới đây bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (A) làm chất ban đầu, và hợp chất có công thức (B) làm chất trung gian, việc sử dụng este của axit trifloaxetic và bazơ kim loại cho phép sản xuất hợp chất mong muốn ở quy mô công nghiệp và có hiệu quả kinh tế trong khi tiêu thụ một lượng nhỏ chất phản ứng. Kết quả là, sáng chế đã được hoàn thành.

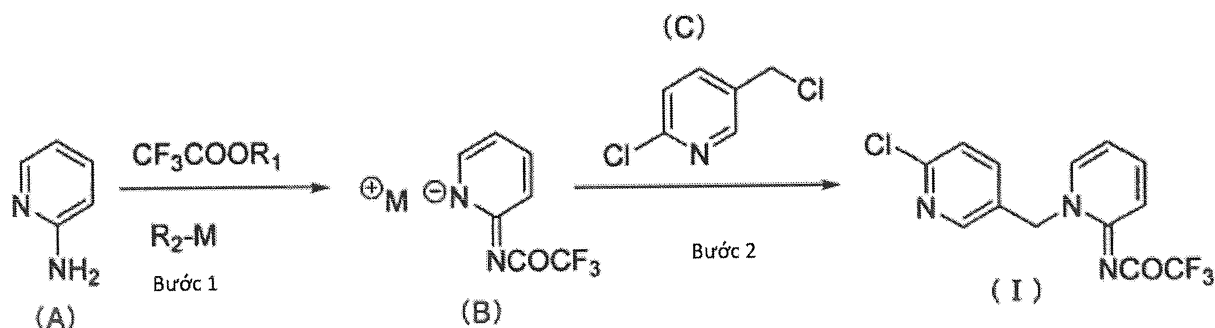
Lưu ý rằng mặc dù tài liệu sáng chế 5 và các tài liệu phi sáng chế 1 đến 3 mô tả phương pháp kết hợp nhóm trifloaxetyl vào nhóm amino bằng cách sử dụng este của axit trifloaxetic và bazơ kim loại, sản phẩm và chất nền phản ứng là các hợp chất khác hoàn toàn với hợp chất có công thức (I). Do đó, các tài liệu này không gợi ý đến sáng chế.

Cụ thể là, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) được thể hiện dưới đây.

<1> Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) dưới đây:



phương pháp này bao gồm, như thể hiện trong sơ đồ phản ứng dưới đây:



trong đó, R_1 là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl, R_2 là nguyên tử hydro, nhóm methoxy, nhóm ethoxy, hoặc nhóm tert-butoxy, và M là nguyên tử natri hoặc nguyên tử kali,

bước 1 là bước sản xuất hợp chất có công thức (B) bằng cách axyl hóa nhóm amino ở vị trí số 2 của hợp chất có công thức (A) bằng cách sử dụng este của axit trifloaxetic và bazơ kim loại; và

bước 2 là bước alkyl hóa nguyên tử nitơ ở vị trí số 1 của hợp chất có công thức (B) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (C).

<2> Phương pháp sản xuất theo mục <1>, trong đó este của axit trifloaxetic là ethyl trifloaxetat.

<3> Phương pháp sản xuất theo mục <1> hoặc <2>, trong đó bazơ kim loại là natri metoxit hoặc natri etoxit.

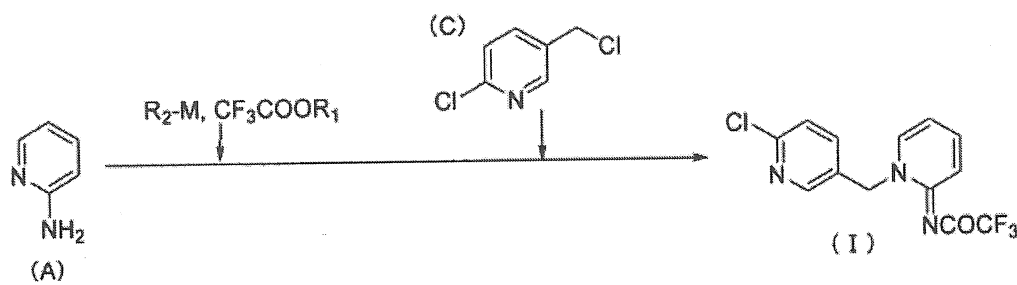
<4> Phương pháp sản xuất theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <3>, trong đó bước 1 bao gồm sản xuất hợp chất có công thức (B) bằng cách axyl hóa nhóm amino ở vị trí số 2 của hợp chất có công thức (A) bằng cách sử dụng este của axit trifloaxetic và bazơ kim loại trong dung môi chứa ít nhất một dung môi hữu cơ cực aprotic được chọn từ nhóm bao gồm N,N-dimethylformamit, dimethyl sulfoxit, N,N-dimethylacetamit, và N-methyl-2-pyrrolidon.

<5> Phương pháp sản xuất theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <4>, trong đó bước 2 bao gồm bước alkyl hóa nguyên tử nitơ ở vị trí số 1 của hợp chất có công thức (B)

bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (C) trong dung môi chứa N,N-dimetylformamit.

<6> Phương pháp sản xuất theo mục bất kỳ trong số các mục từ <1> đến <5>, trong đó trong bước 1, lượng bazơ kim loại được sử dụng là 0,95 đến 1,1 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (A), và lượng este của axit trifloaxetic được sử dụng là 1,0 đến 1,5 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (A).

<7> Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I), bao gồm bước sản xuất hợp chất có công thức (I) theo cách một bình phản ứng (one-pot) từ hợp chất có công thức (A) bằng cách bổ sung este của axit trifloaxetic, bazơ kim loại, và hợp chất có công thức (C) trong cùng một bình phản ứng như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng dưới đây:



trong đó, R_1 là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl, R_2 là nguyên tử hydro, nhóm metyloxy, nhóm etyloxy, hoặc nhóm tert-butyloxy, và M là nguyên tử natri hoặc nguyên tử kali.

Hiệu quả của sáng chế

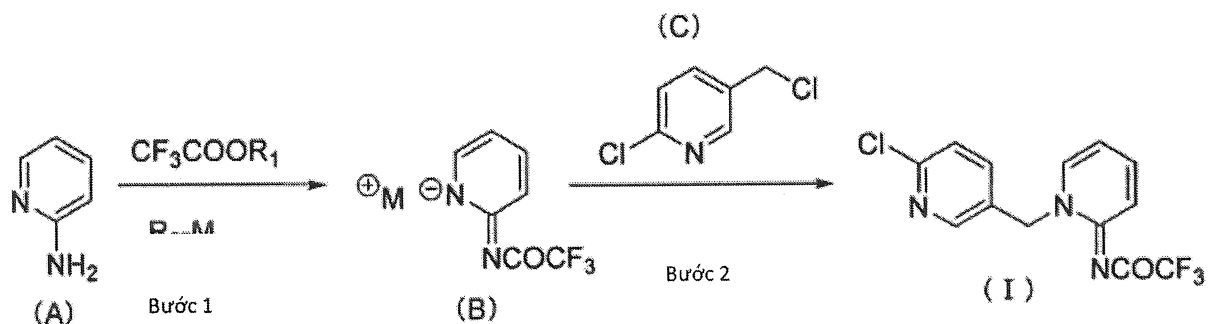
Sáng chế cho phép sản xuất hợp chất có công thức (I), mà hữu ích làm chất kiểm soát sinh vật gây hại, trong một khoảng thời gian ngắn và có hiệu suất cao. Ngoài ra, nếu cần thiết, hợp chất này cũng có thể được điều chế trong cùng một bình phản ứng. Nói cách khác, sáng chế cho phép sản xuất hợp chất một cách hiệu quả với quy mô công nghiệp và tiết kiệm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, "muối" dùng để chỉ, ví dụ, muối của axit vô cơ và muối của axit hữu cơ. Ví dụ về muối của axit vô cơ bao gồm hydroclorua, sulfat, nitrat, muối natri, và muối kali. Ví dụ về muối của axit hữu cơ bao gồm trifloaxetat, difloaxetat, và dicloaxetat.

Phương pháp sản xuất

Sáng chế được mô tả một cách chi tiết hơn theo sơ đồ dưới đây.



[1] Sản xuất hợp chất có công thức (B) từ hợp chất có công thức (A) (bước 1)

Sản xuất hợp chất có công thức (B) từ hợp chất có công thức (A) bằng cách sử dụng este của axit trifloaxetic (CF_3COOR_1) như sau. Cụ thể là, việc sản xuất có thể được thực hiện bằng cách axyl hóa hợp chất có công thức (A) mà không cần dung môi hoặc trong dung môi mà không ảnh hưởng đến phản ứng và với sự có mặt của bazơ kim loại ($\text{R}_2\text{-M}$).

Ví dụ về dung môi có thể sử dụng mà không ảnh hưởng đến phản ứng bao gồm dung môi gốc hydrocacbon, dung môi gốc este, dung môi gốc ete, dung môi hữu cơ cực aprotic, dung môi chứa halogen, dung môi gốc hydrocacbon, dung môi gốc keton, dung môi gốc rượu, và nước cũng như dung môi hỗn hợp chứa ít nhất một trong số các dung môi trên. Cụ thể là, ví dụ về dung môi gốc hydrocacbon bao gồm toluen, xylen, etylbenzen, hexan thường, và xyclohexan; ví dụ về dung môi gốc este bao gồm methyl axetat, etyl axetat, và butyl axetat; ví dụ về dung môi gốc ete bao gồm dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan, và tert-butyl methyl ete; ví dụ về dung môi hữu cơ cực aprotic bao gồm N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon, 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon, và axetonitril; ví dụ về dung môi chứa halogen bao gồm diclometan và cloform; ví dụ về dung môi gốc hydrocacbon bao gồm xyclohexan; ví dụ về dung môi gốc keton bao gồm axeton và methyl etyl keton; và ví dụ về dung môi gốc rượu bao gồm metanol, etanol, 2-propanol, và butanol thường.

Ví dụ ưu tiên về dung môi mà có thể sử dụng trong phản ứng axyl hóa mô tả trên đây và không ảnh hưởng đến phản ứng bao gồm dung môi gốc rượu, dung môi hữu cơ cực aprotic, hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, tốt hơn là dung môi chứa ít nhất một dung môi hữu cơ cực aprotic được chọn từ nhóm bao gồm N,N-dimetylformamit, dimetyl

sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, và N-metyl-2-pyrolidon, hoặc có thể là dung môi hỗn hợp còn chứa ít nhất một dung môi gốc rượu được chọn từ nhóm bao gồm metanol và etanol. Các ví dụ được ưu tiên khác bao gồm dung môi chứa N,N-dimetylformamit hoặc có thể là dung môi hỗn hợp còn chứa ít nhất một dung môi gốc rượu được chọn từ nhóm bao gồm metanol và etanol. N,N-dimetylformamit là được đặc biệt ưu tiên.

Ví dụ về bazơ kim loại (R_2-M) có thể sử dụng bao gồm, ví dụ, natri hydrua, natri metoxit, natri etoxit, và kali tert-butoxit. Bazơ kim loại được ưu tiên là natri metoxit và natri etoxit. Khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của bazơ, lượng bazơ được sử dụng là, ví dụ, 0,5 đến 2,0 đương lượng, tốt hơn là 0,9 đến 1,2 đương lượng, và tốt hơn nữa là 0,95 đến 1,1 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (A) (2-aminopyridin). Bazơ kim loại có thể cũng được sử dụng bằng cách hòa tan trong dung môi gốc rượu như metanol và etanol.

Ví dụ cụ thể về este của axit trifloaxetic (CF_3COOR_1) bao gồm metyl trifloaxetat, etyl trifloaxetat, propyl trifloaxetat và butyl trifloaxetat, tốt hơn là metyl trifloaxetat và etyl trifloaxetat, và tốt hơn nữa là etyl trifloaxetat. Lượng tương đương của este của axit trifloaxetic tốt hơn là 0,9 đến 2,0 đương lượng và tốt hơn là 1,0 đến 1,5 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (A) (2-aminopyridin).

Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là trong khoảng từ $-80^{\circ}C$ đến $80^{\circ}C$, tốt hơn nữa là trong khoảng từ $5^{\circ}C$ đến $55^{\circ}C$, và tốt hơn nữa là giữa $25^{\circ}C$ và $45^{\circ}C$. Thời gian phản ứng tốt hơn là trong khoảng từ 0,1 giờ đến 7 ngày và tốt hơn nữa là giữa 1 giờ và 7 giờ. Ngoài ra, sau khi hoàn thành phản ứng, rượu (R_1-OH) là sản phẩm phụ và rượu được sử dụng làm dung môi tốt hơn là được chưng cất dưới áp suất giảm.

[2] Sản xuất hợp chất có công thức (I) từ hợp chất có công thức (B) (bước 2)

Sản xuất hợp chất có công thức (I) từ hợp chất có công thức (B) như sau. Cụ thể là, quá trình sản xuất có thể được thực hiện bằng phản ứng alkyl hóa hợp chất có công thức (B) bằng hợp chất có công thức (C) mà không có dung môi hoặc trong dung môi.

Ví dụ về dung môi có thể sử dụng bao gồm dung môi gốc hydrocacbon, dung môi gốc este, dung môi gốc ete, dung môi hữu cơ cực aprotic, dung môi chứa halogen, dung môi gốc hydrocacbon, dung môi gốc keton, dung môi gốc rượu, và nước cũng như dung môi hỗn hợp chứa ít nhất một trong các dung môi này. Cụ thể là, ví dụ về dung môi gốc hydrocacbon bao gồm toluen, xylen, etylbenzen, hexan thường, và xyclohexan; ví dụ về dung môi gốc este bao gồm metyl axetat, etyl axetat, và butyl axetat; ví dụ về dung

môi gốc ete bao gồm diethyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan, và tert-butyl methyl ete; ví dụ về dung môi hữu cơ cực aprotic bao gồm N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon, 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon, và axetonitril; ví dụ về dung môi chứa halogen bao gồm diclometan và cloform; ví dụ về dung môi gốc hydrocacbon bao gồm xyclohexan; ví dụ về dung môi gốc keton bao gồm axeton và methyl ethyl keton; và ví dụ về dung môi gốc rượu bao gồm metanol, etanol, 2-propanol, và butanol thường.

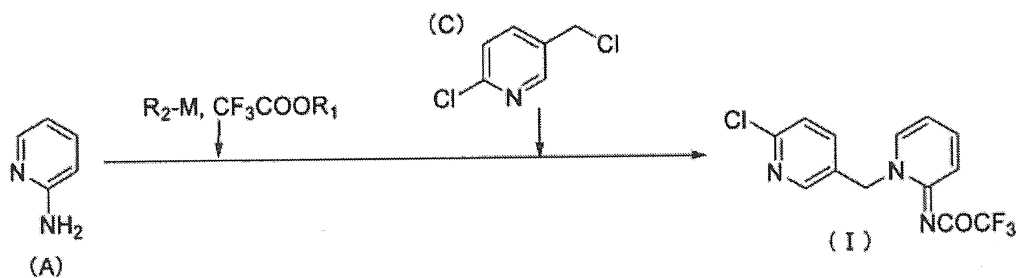
Ví dụ ưu tiên về dung môi có thể sử dụng trong phản ứng alkyl hóa được mô tả trên đây bao gồm dung môi hữu cơ cực aprotic, tốt hơn là một hoặc hai hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon, 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon, và axetonitril, và được ưu tiên đặc biệt là N,N-dimetylformamit.

Nhiệt độ phản ứng tốt hơn là trong khoảng từ 20°C đến 100°C, tốt hơn nữa là từ 40°C đến 90°C, và còn tốt hơn là từ 60°C đến 70°C. Thời gian phản ứng tốt hơn là trong khoảng từ 0,1 giờ đến 3 ngày và tốt hơn nữa là trong khoảng từ 1 giờ và 1 ngày.

Dạng được ưu tiên đặc biệt theo sáng chế là dạng thỏa mãn tất cả các điều kiện dưới đây trong sơ đồ được mô tả trên đây.

Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) từ hợp chất có công thức (A) trong cùng một bình phản ứng, bao gồm: bước 1 là bước sử dụng ethyl trifloaxetat làm chất axyl hóa, natri metoxit hoặc natri etoxit làm bazơ kim loại (R_2M), và dung môi chứa N,N-dimetylformamit làm dung môi; và ngoài ra bước 2 là bước sử dụng N,N-dimetylformamit làm dung môi, trong đó lượng bazơ kim loại được sử dụng trong bước 1 là 0,95 đến 1,1 đương lượng, lượng ethyl trifloaxetat được sử dụng là 1,0 đến 1,5 đương lượng, nhiệt độ phản ứng trong bước 1 ở đây là từ 25°C đến 45°C, và nhiệt độ phản ứng trong bước 2 là từ 60°C đến 70°C.

Hợp chất có công thức (B) thể hiện trong sơ đồ trên theo sáng chế có thể được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tách hoặc xử lý thêm. Như thể hiện trong sơ đồ dưới đây (sơ đồ phản ứng dưới đây), tốt hơn là sản xuất hợp chất có công thức (I) từ hợp chất có công thức (A) trong cùng một bình phản ứng theo cách một bình phản ứng.



Các định nghĩa về R_1 , R_2 , và M trong sơ đồ phản ứng trên đây là như được được mô tả trên đây. Trong trường hợp này, tốt hơn là loại bỏ dung môi bằng cách, ví dụ, chưng cất trước khi bổ sung hợp chất có công thức (C) khi cần thiết.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ cụ thể theo sáng chế được thể hiện dưới đây, nhưng sáng chế không giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ 1

Bổ sung 31,24 g (0,22 mol) ethyl trifloaxetat, 18,82 g (0,20 mol) 2-aminopyridin, và 16 g N,N-dimetylformamit (DMF) theo thứ tự này, và sau khi hòa tan, bổ sung từng giọt 38,57 g (0,20 mol) natri metoxit (dung dịch metanol 28,0%) vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở 25°C trong 1 giờ, metanol và etanol được chưng cất dưới áp suất giảm. Dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan 32,70 g (0,20 mol) 2-clo-5-clometyl pyridin trong 18,8 g DMF được bổ sung vào, sau đó khuấy ở 60°C trong 3 giờ và 15 phút. Sau đó, bổ sung 110 ml nước, và sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, thu gom chất kết tủa bằng cách lọc. Sau khi ép và rửa sạch hai lần bằng 40 ml nước, làm khô trong chân không ở 70°C qua đêm để thu được 59,81 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 94,7% và độ tinh khiết 98,6%).

Ví dụ 2 đến 4 và ví dụ so sánh 1

Trong các ví dụ 2 đến 4, sản phẩm mong muốn có hiệu suất và độ tinh khiết được thể hiện trong bảng 1 thu được bằng phản ứng trong đó lượng tương đương của ethyl trifloaxetat trong bước 1 của ví dụ 1 tính theo 2-aminopyridin được thay đổi như thể hiện trong bảng 1. Trong ví dụ so sánh 1, phản ứng được thực hiện bằng cách thay đổi lượng tương đương của ethyl trifloaxetat tính theo 1 đương lượng của 2-aminopyridin trong bước 1 của ví dụ 1 như thể hiện trong bảng 1. Nhờ đó, thu được sản phẩm mong muốn, tuy nhiên kết quả là hiệu suất thấp hơn hiệu suất trong các ví dụ 1 đến 4, như thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1

	Lượng tương đương của Ethyl trifluoroacetat so với 2-aminopyridin	Hiệu suất	Độ tinh khiết
Ví dụ so sánh 1	0,90 đương lượng	76,5%	98,5%
Ví dụ 2	1,00 đương lượng	88,2%	100,0%
Ví dụ 1	1,10 đương lượng	94,7%	98,6%
Ví dụ 3	1,20 đương lượng	92,1%	98,0%
Ví dụ 4	1,50 đương lượng	88,5%	99,3%

Ví dụ 5 đến 7 và Ví dụ so sánh 2 và 3

Trong ví dụ 5 đến 7, sản phẩm mong muốn có hiệu suất và độ tinh khiết được thể hiện trong bảng 2 thu được bằng phản ứng trong đó lượng tương đương của natri metoxit tính theo 1 đương lượng của 2-aminopyridin trong bước 1 ở ví dụ 1 được thay đổi như thể hiện trong bảng 2. Trong ví dụ so sánh 2 và 3, phản ứng được thực hiện bằng cách thay đổi lượng tương đương của natri metoxit tính theo 1 đương lượng của 2-aminopyridin trong bước 1 ở ví dụ 1 như thể hiện trong bảng 2. Do vậy, thu được sản phẩm mong muốn, tuy nhiên kết quả là hiệu suất thấp hơn hiệu suất trong ví dụ 1 và 5 đến 7, như thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2

	Lượng tương đương của natri metoxít so với 2-aminopyridin	Hiệu suất	Độ tinh khiết
Ví dụ so sánh 2	0,90 đương lượng	75,5%	99,3%
Ví dụ 5	0,95 đương lượng	85,3%	99,0%
Ví dụ 1	1,00 đương lượng	94,7%	98,6%
Ví dụ 6	1,05 đương lượng	92,1%	99,3%
Ví dụ 7	1,10 đương lượng	88,4%	99,5%
Ví dụ so sánh 3	1,20 đương lượng	80,1%	98,9%

Ví dụ 8 đến 10

Bổ sung 31,24 g (0,22 mol) ethyl trifloaxetat, 18,82 g (0,20 mol) 2-aminopyridin, và 16 g DMF theo thứ tự này, và sau khi hòa tan, 38,57 g (0,20 mol) natri metoxit (dung dịch metanol 28,0%) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở mỗi nhiệt độ thể hiện trong bảng 3 (5°C, 25°C, 45°C, hoặc 55°C), metanol và etanol được chưng cất dưới áp suất giảm. Dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan 32,70 g (0,20 mol) 2-clo-5-clometyl pyridin trong 18,8 g DMF được bổ sung vào, sau đó khuấy ở 60°C. Tiếp sau đó, 110 ml nước được bổ sung vào, và sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, thu được chất kết tủa bằng cách lọc. Sau khi ép và rửa sạch hai lần bằng 40ml nước, làm khô trong chân không ở 70°C qua đêm, kết quả là, thu được sản phẩm mong muốn có hiệu suất và độ tinh khiết được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3

	Nhiệt độ phản ứng trong bước 1	Hiệu suất	Độ tinh khiết
Ví dụ 8	5 °C	87,3%	98,9%
Ví dụ 1	25 °C	94,7%	98,6%
Ví dụ 9	45 °C	90,4%	98,9%
Ví dụ 10	55 °C	86,2%	99,2%

Ví dụ 11 và 12 và Ví dụ so sánh 4

Bổ sung 31,24 g (0,22 mol) ethyl trifloaxetat, 18,82 g (0,20 mol) 2-aminopyridin, và 16 g DMF theo thứ tự này, và sau khi hòa tan, 38,57 g (0,20 mol) natri metoxit (dung dịch metanol 28,0%) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở 25°C trong 1 giờ, metanol và etanol được chưng cất dưới áp suất giảm. Dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan 32,70 g (0,20 mol) 2-clo-5-clometyl pyridin trong 18,8 g DMF được bổ sung vào, sau đó khuấy ở mỗi nhiệt độ được thể hiện trong bảng 4 (50°C hoặc 70°C) trong 1 đến 7 giờ. Tiếp sau đó, 110 ml nước được bổ sung vào, và sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, thu được chất kết tủa bằng cách lọc. Sau khi ép và rửa sạch hai lần bằng 40ml nước, làm khô trong chân không ở 70°C qua đêm, kết quả là, thu được sản phẩm mong muốn có hiệu suất và độ tinh khiết được thể hiện trong bảng 4. Ngoài ra, trong ví dụ so sánh 4, phản ứng được thực hiện bằng cách thay đổi nhiệt độ trên đây trong bước 2 đến 80°C, tuy nhiên kết quả là hiệu suất thấp hơn hiệu suất trong ví dụ 1, 11, và 12, như thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4

	Nhiệt độ phản ứng trong bước 2	Hiệu suất	Độ tinh khiết
Ví dụ 11	50 °C	89,7%	99,9%
Ví dụ 1	60 °C	94,7%	98,6%
Ví dụ 12	70 °C	92,3%	98,3%
Ví dụ so sánh 4	80 °C	83,2%	99,2%

Ví dụ 13

Bổ sung 14,09 g (0,11 mol) methyl trifloaxetat, 9,41 g (0,10 mol) 2-aminopyridin, và 13 g DMF theo thứ tự này, và sau khi hòa tan, 19,29 g (0,10 mol) natri metoxit (dung dịch metanol 28,0%) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở 25°C trong 40 phút, etanol được chưng cất dưới áp suất giảm. Dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan 16,17 g (0,10 mol) 2-clo-5-clometyl pyridin trong 9,4 g DMF được bổ sung vào, sau đó khuấy ở 60°C trong 2 giờ và 20 phút. Tiếp sau đó, 60 ml nước và 6 ml metanol được bổ sung, và sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, thu được chất kết tủa bằng cách lọc. Sau khi ép và rửa sạch hai lần bằng 30 ml nước và hai lần bằng 20 ml dung dịch nước metanol 60% thể tích/thể tích, làm khô trong chân không ở 70°C trong 8 giờ, kết quả là, thu được 28,85 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 91,4% và độ tinh khiết 98,6%).

Ví dụ 14

Bổ sung 31,24 g (0,22 mol) ethyl trifloaxetat, 18,82 g (0,20 mol) 2-aminopyridin, và 16 g DMF theo thứ tự này, và sau khi hòa tan, 68,05 g (0,20 mol) natri metoxit (dung dịch metanol 20,0%) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, etanol được chưng cất dưới áp suất giảm. Dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan 32,70 g (0,20 mol) 2-clo-5-clometyl pyridin trong 18,8 g DMF được bổ sung vào, sau đó khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Tiếp theo, 110 ml nước được bổ sung vào, và sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ, thu được chất kết tủa bằng cách lọc. Sau khi ép và rửa sạch hai lần bằng 40ml nước, làm khô trong chân không ở 70°C qua đêm, kết quả là, thu được 58,56 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 92,7% và độ tinh khiết 99,7%).

Ví dụ 15

Bổ sung 15,62 g (0,11 mol) ethyl trifloaxetat, 9,41 g (0,20 mol) 2-aminopyridin, và 9 g DMF theo thứ tự này, và 3,86 g (0,10 mol) natri hydrua (độ tinh khiết 62,2%) được hòa tan ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung trong 6 phút trong khi làm mát phía bên ngoài bình phản ứng bằng nước máy. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, metanol và etanol được chưng cất dưới áp suất giảm. Bổ sung vào đó 1,42 g (0,01 mol) ethyl trifloaxetat và 309 mg (0,008 mol) natri hydrua (độ tinh khiết 62,2%), sau đó khuấy trong 30 phút. Sau đó, dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan 16,17 g (0,092 mol) 2-clo-5-clometyl pyridin trong 10 ml DMF được bổ sung vào, sau đó khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Tiếp sau đó, chất lỏng hỗn hợp chứa 6 ml metanol và 60 ml nước được bổ sung

vào, và sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, thu được chất kết tủa bằng cách lọc. Chất kết tủa được ép và rửa hai lần bằng 30 ml nước và hai lần bằng 20 ml dung dịch nước metanol 60% thể tích/thể tích, và dàn trên đĩa Petri và làm khô trong sự thông gió trong 7 ngày, kết quả là, thu được 29,03 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 82,0% và độ tinh khiết 94,7%).

Ví dụ 16

Bổ sung 15,62 g (0,11 mol) ethyl trifloaxetat, 9,41 g (0,20 mol) 2-aminopyridin, và 9 g DMF theo thứ tự này, và 11,27 g (0,10 mol) kali tert-butoxide (độ tinh khiết 99,6%) được bổ sung vào trong 4 phút trong khi làm lạnh bằng nước đá. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và 30 phút, metanol và tert-butanol được chưng cất dưới áp suất giảm. Dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan 16,17 g (0,092 mol) 2-clo-5-clometyl pyridin trong 10 ml DMF được bổ sung vào, sau đó khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Tiếp đó, chất lỏng hỗn hợp chứa 6 ml metanol và 60 ml nước được bổ sung vào, và sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, thu được chất kết tủa bằng cách lọc. Chất kết tủa được ép và rửa hai lần bằng 30 ml nước và hai lần bằng 20 ml dung dịch nước metanol 60% thể tích/thể tích, tiếp theo được làm khô trong chân không ở 0°C qua đêm, kết quả là, thu được 29,03 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 92,0% và độ tinh khiết 99,3%).

Ví dụ 17

Bổ sung 31,24 g (0,22 mol) ethyl trifloaxetat và 18,82 g (0,20 mol) 2-aminopyridin theo thứ tự này, và sau khi hòa tan ở 45°C, nhiệt độ được đưa trở về nhiệt độ trong phòng và 38,59 g (0,20 mol) natri metoxit (dung dịch metanol 28,0%) được bổ sung từng giọt vào. Sau khi khuấy ở 25°C trong 30 phút, metanol và etanol được chưng cất dưới áp suất giảm. Dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan 32,35 g (0,20 mol) 2-clo-5-clometyl pyridin trong 35 ml dimetyl sulfoxit được bổ sung vào, sau đó khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Tiếp đó, 160 ml nước được bổ sung vào, và sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, thu được chất kết tủa bằng cách lọc. Chất kết tủa được ép và rửa hai lần bằng 40ml nước, và dàn trên đĩa Petri và làm khô trong sự thông gió qua đêm, kết quả là, thu được 57,77 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 91,7% và độ tinh khiết 99,3%).

Ví dụ 18

Bổ sung 15,62 g (0,22 mol) ethyl trifloaxetat, 9,41 g (0,10 mol) 2-aminopyridin, và 9,4 g N-metyl-2-pyrrolidon theo thứ tự này, và sau khi hòa tan, 19,02 g (0,10 mol) natri

metoxit (28,4% dung dịch metanol) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở 25°C trong 30 phút, metanol và etanol được chưng cất dưới áp suất giảm. Dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan 16,17 g (net 0,10 mol) 2-clo-5-clometyl pyridin (độ tinh khiết 99,07%) trong 9,4 g N-metyl-2-pyrrolidon được bổ sung vào, sau đó khuấy ở 60°C trong 3 giờ và 15 phút. Tiếp đó, 60 ml nước và 6 ml metanol được bổ sung vào, và sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và 30 phút, thu được chất kết tủa bằng cách lọc. Chất kết tủa được ép và rửa hai lần bằng 30 ml nước và hai lần bằng 20 ml dung dịch nước metanol 60% thể tích/thể tích, tiếp theo được làm khô trong chân không ở 70°C qua đêm, kết quả là, thu được 27,55 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 87,3% và độ tinh khiết 99,8%).

Ví dụ 19

Bổ sung 15,62 g (0,22 mol) etyl trifloaxetat, 9,41 g (0,10 mol) 2-aminopyridin, và 9,4 g N,N-dimetylaxetamit theo thứ tự này, và sau khi hòa tan, 19,02 g (0,10 mol) natri metoxit (dung dịch metanol 28,4%) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở 25°C trong 30 phút, metanol và etanol được chưng cất dưới áp suất giảm. Dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan 16,17 g (thể tích thực 0,10 mol) 2-clo-5-clometyl pyridin (độ tinh khiết 99,07%) trong 9,4 g N-metyl-2-pyrrolidon được bổ sung vào, sau đó khuấy ở 60°C trong 2 giờ và 40 phút. Tiếp đó, 60 ml nước và 6 ml metanol được bổ sung, và sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, thu được chất kết tủa bằng cách lọc. Chất kết tủa được ép và rửa hai lần bằng 30 ml nước và hai lần bằng 20 ml dung dịch nước metanol 60% thể tích/thể tích, tiếp theo được làm khô trong chân không ở 70°C qua đêm, kết quả là, thu được 28,31 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 89,7% và độ tinh khiết 99,9%).

Ví dụ 20

Hòa tan 4,72 g (0,050 mol) 2-aminopyridin trong 4,2 g DMF và sau đó bổ sung 7,14 ml (0,060 mol) etyl trifloaxetat, 2,99 g (0,054 mol) bột natri metoxit trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được làm mát bằng đá. Bổ sung 0,60 g (0,032 mol) natri metoxit và 1,4 ml (0,012 mol) etyl trifloaxetat vào hỗn hợp, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó cô metanol dưới áp suất giảm. Dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan 8,13 g (0,050 mol) 2-clo-5-clometyl pyridin trong 10 ml DMF được bổ sung vào, sau đó khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Tiếp đó, 28 ml nước được bổ sung vào, và sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, thu được chất kết tủa bằng cách lọc. Chất kết tủa được ép và rửa hai lần bằng 10 ml nước và hai lần bằng 10 ml dung dịch nước metanol 60% thể tích/thể tích

và 10 ml nước, tiếp theo được làm khô trong chân không ở 60°C trong 7 giờ, kết quả là, thu được 13,55 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 85,8).

Như được thể hiện trên đây, phương pháp sản xuất theo sáng chế có thể sản xuất dẫn xuất 2-axyliminopyridin, mà có hiệu suất rất cao và có công thức (I) trên đây, trong một khoảng thời gian ngắn.

Mặt khác, như được thể hiện trong phần kỹ thuật đã biết, ví dụ tài liệu sáng chế 4, phương pháp mà sử dụng toluen làm dung môi trong bước axyl hóa (tương ứng với bước 1 theo sáng chế) và axetonitril làm dung môi trong bước alkyl hóa (tương ứng với bước 2 theo sáng chế) có hiệu suất toàn bộ là 83,9%, và thời gian phản ứng trong bước 2 là 18 giờ.

Do đó, tính ưu việt của phương pháp sản xuất theo sáng chế so với kỹ thuật đã biết được chứng tỏ bởi các phương pháp dưới đây.

Ví dụ 21 và Ví dụ so sánh 5 và 6

Trong ví dụ 21, phản ứng được thực hiện bằng cách thay đổi nhiệt độ phản ứng và thời gian phản ứng ở bước 2 trong ví dụ 1 từ 60°C và 3 giờ thành 70°C và 1,5 giờ. Ngoài ra, trong ví dụ so sánh 5 và 6, phản ứng được thực hiện bằng cách thay đổi dung môi ở bước 2 trong ví dụ 1 và 21 từ DMF thành axetonitril theo mô tả trong tài liệu sáng chế 4. Các kết quả (hiệu suất) được thể hiện trong bảng 5 cùng với các điều kiện phản ứng trong bước 2.

Bảng 5

	Ví dụ so sánh 5	Ví dụ so sánh 6	Ví dụ 1	Ví dụ 21
Nhiệt độ phản ứng	60 °C	70 °C	60 °C	70 °C
Dung môi	Axetonitril (MeCN)		N,N-dimetylformamit (DMF)	
Thời gian phản ứng	3 giờ	1,5 giờ	3 giờ	1,5 giờ
Hiệu suất	74,8%	72,5%	94,7%	93,8%

Kết quả so sánh trong điều kiện tương tự ngoại trừ dung môi trong bước 2 cho thấy rằng hiệu suất của sản phẩm mong muốn thu được bằng phương pháp sản xuất theo sáng chế là cao hơn đáng kể so hiệu suất của sản phẩm mong muốn thu được theo phương pháp sản xuất thông thường, có thể chứng tỏ tính ưu việt của sáng chế.

Ví dụ 22

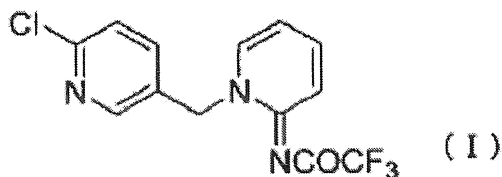
Nhằm mục đích chứng minh rằng phương pháp của sáng chế là phù hợp với sản xuất công nghiệp, việc sản xuất được thực hiện với quy mô tăng đơn vị lên kilogam từ quy mô theo đơn vị gam. Cụ thể là, bổ sung 6,64 kg etyl trifloaxetat, 4,01 kg 2-aminopyridin, và 106 L DMF theo thứ tự này, và sau khi hòa tan, 836 kg natri metoxit (dung dịch metanol 28,0%) được bổ sung từng giọt vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở 25°C trong 1 giờ, metanol và etanol được chưng cất dưới áp suất giảm. Dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan 7,06 kg 2-clo-5-clometyl pyridin trong 1,68 L DMF được bổ sung vào, sau đó khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Tiếp đó, 5,84 kg nước và 7,36 L metanol được bổ sung, và sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, thu được chất kết tủa bằng cách lọc. Sau khi ép và rửa sạch bằng 19 L tổng dung dịch nước metanol 60% thể tích/thể tích, làm khô trong chân không ở 70°C qua đêm, kết quả là, thu được 12,60 kg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 93,8% và độ tinh khiết 98,3%). Do đó, cũng có thể chứng minh rằng phương pháp sản xuất theo sáng chế là thích hợp để sản xuất công nghiệp.

Khả năng áp dụng công nghiệp

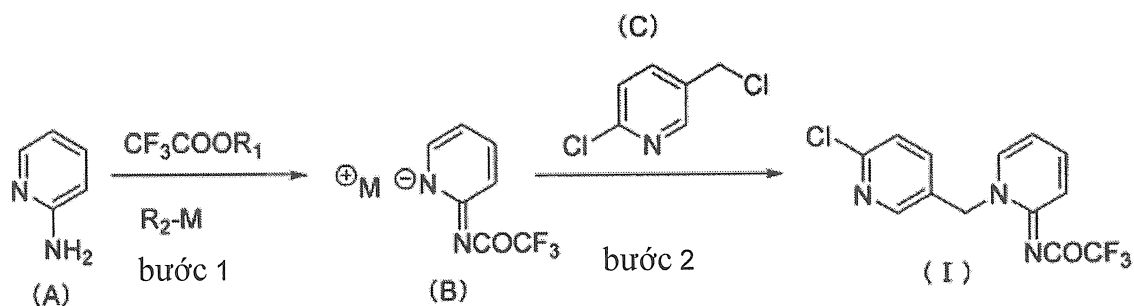
Sáng chế cho phép sản xuất dẫn xuất 2-axyliminopyridin có công thức (I) trên đây theo cách một bình phản ứng, mà hữu ích làm chất kiểm soát sinh vật gây hại, theo cách có hiệu quả công nghiệp như yêu cầu. Ngoài ra, dẫn xuất này có thể được sản xuất mà không tạo ra chất thải như pyridinat. Do đó, sáng chế cho phép dùng dẫn xuất nói trên với lượng cần thiết làm chất kiểm soát sinh vật gây hại mà không gây hại cho môi trường, một cách ổn định, và không tốn kém.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) dưới đây:



phương pháp này bao gồm các bước như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng dưới đây:



trong đó R_1 là nhóm etyl, R_2 là nhóm metyloxy, và M là nguyên tử natri,

bước 1 là bước sản xuất hợp chất có công thức (B) bằng cách axyl hóa nhóm amino ở vị trí số 2 của hợp chất có công thức (A) bằng cách sử dụng este của axit trifloaxetic và bazơ kim loại; và

bước 2 là bước alkyl hóa nguyên tử nitơ ở vị trí số 1 của hợp chất có công thức (B) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (C), và trong đó:

phản ứng axyl hóa bằng cách sử dụng este của axit trifloaxetic được thực hiện trong dung môi gồm có N,N-dimetylformamit và metanol.

2. Phương pháp sản xuất theo điểm 1, trong đó:

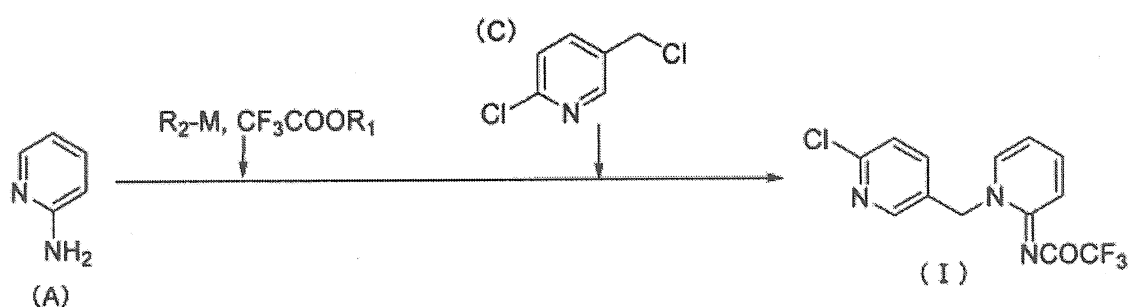
bước 2 bao gồm việc alkyl hóa nguyên tử nitơ ở vị trí số 1 của hợp chất có công thức (B) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (C) trong dung môi chứa N,N-dimetylformamit.

3. Phương pháp sản xuất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 2, trong đó:

ở bước 1, lượng bazơ kim loại được sử dụng là 0,95 đến 1,1 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (A), và lượng este của axit trifloaxetic được sử dụng là 1,0 đến 1,5 đương lượng tính theo hợp chất có công thức (A).

4. Phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) bao gồm:

sản xuất hợp chất có công thức (I) theo cách một bình phản ứng (one-pot) từ hợp chất có công thức (A) bằng cách cho este của axit trifloaxetic, bazơ kim loại và hợp chất có công thức (C) vào cùng một bình phản ứng như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng dưới đây:



trong đó R_1 là nhóm ethyl, R_2 là nhóm metyloxy, và M là nguyên tử natri, và trong đó:

phản ứng axyl hóa bằng cách sử dụng este của axit trifloaxetic được thực hiện trong dung môi gồm có N,N-dimetylformamit và metanol.

5. Phương pháp sản xuất theo điểm 4, trong đó:

phản ứng alkyl hóa bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (C) được thực hiện trong dung môi chứa N,N-dimetylformamit.