



(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)



1-0036041

(51)^{2020.01} C07C 213/00; C07C 209/54; C07C
215/50; C07C 211/27; C07C 209/22;
C07C 209/58

(13) B

(21) 1-2020-03728

(22) 26/11/2018

(86) PCT/CN2018/117458 26/11/2018

(87) WO2019/105324 06/06/2019

(30) 201711221319.7 28/11/2017 CN

(45) 26/06/2023 423

(43) 25/09/2020 390A

(73) TSI PHARMACEUTICAL (JIANGYIN) CO., LTD (CN)

No.2 Jinxiu Road, Shizhuang Industrial Park, Economic Development Zone,
Jiangyin, Jiangsu 214446, China

(72) LONG, Ling (CN).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

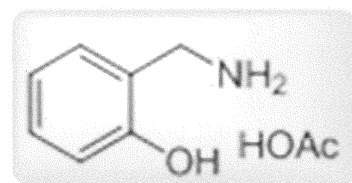
(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ SALIXYLAMIN AXETAT

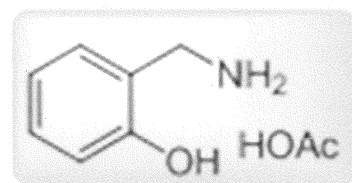
(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế salixylamin axetat. Phương pháp này bao gồm các bước: (1) tiến hành bảo vệ amino trên salixylaldehyt có cấu trúc được thể hiện bởi công thức 1 để thu được hợp chất có cấu trúc được thể hiện bởi công thức 2; và (2) tiến hành thủy phân axit đối với hợp chất có cấu trúc được thể hiện bởi công thức 2 và sau đó cho hợp chất đã được thủy phân axit phản ứng với axit axetic để thu được salixylamin axetat.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực tổng hợp hóa học, cụ thể hơn là đề cập đến phương pháp điều chế salixylamin axetat.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế



Salixylamin axetat có công thức được thể hiện bởi . Nếu nó được điều chế bằng cách khử sử dụng salixylaldoxim làm nguyên liệu ban đầu, thì quá trình khử hydro, khử bột kẽm hoặc khử paladi trên cacbon cũng sẽ có liên quan. Tuy nhiên, khi chất xúc tác niken Raney được sử dụng, thì sản phẩm chính của quá trình khử hydro khi có mặt nước amoniac là hợp chất có cấu trúc được thể hiện bởi công thức 4. Ngoài ra, khi sử dụng chất xúc tác niken Raney, không thu được sản phẩm từ quá trình khử hydro khi có mặt Boc_2O , mà chỉ còn lại nguyên liệu ban đầu là salixylaldoxim. Khi tiến hành khử bột kẽm, salixylaldoxim sẽ phản ứng với amoni format trong metanol để tạo ra hợp chất có cấu trúc được thể hiện bởi công thức 4 là sản phẩm chính. Trong quá trình khử bột, phản ứng với axit axetic băng, không tiến hành ở 15°C , hoặc 40°C , hoặc 80°C , sẽ không tạo ra sản phẩm, mà chỉ còn lại nguyên liệu ban đầu là salixylaldoxim. Trong quá trình khử paladi trên cacbon, phản ứng của salixylaldoxim với dung dịch axit clohydric trong điều kiện hydro chỉ tạo ra lượng nhỏ sản phẩm đích, và còn lại lượng lớn nguyên liệu ban đầu là salixylaldoxim. Nếu salixylonitril được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu, thì sản phẩm đích thu được bằng cách khử bằng lithi nhôm hydrua trong tetrahydrofuran và phản ứng tiếp đó với axit axetic băng trong etanol. Tuy nhiên, lithi nhôm hydrua là chất gây nguy hiểm khi thao tác, và lượng lớn chất thải rắn và hydro sẽ được tạo ra khi lithi nhôm hydrua được dừng lại, làm tăng tính an

toàn và bảo vệ môi trường. Hơn nữa, quy trình này tốn kém chi phí lớn, và do đó khó để áp dụng công nghiệp.

Do đó, cần có nhu cầu cấp thiết trong lĩnh vực kỹ thuật để tạo ra phương pháp điều chế salixylamin axetat, trong đó phương pháp này là hiệu quả về mặt chi phí, thân thiện với môi trường và thích hợp để sản xuất công nghiệp.

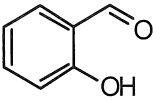
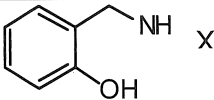
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế nhằm mục đích đề xuất phương pháp điều chế salixylamin axetat mới.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế salixylamin axetat, bao gồm các bước sau:

(1) cho salixylaldehyt có công thức cấu trúc 1 vào quy trình bảo vệ amino để thu được hợp chất có công thức cấu trúc 2; và

(2) cho hợp chất có công thức cấu trúc 2 vào quy trình thủy phân axit, sau đó cho phản ứng với axit axetic để thu được salixylamin axetat;

	1
 trong đó X = Cbz hoặc Boc	2

Theo phương án được ưu tiên khác, quy trình bảo vệ amino ở bước (1) được thực hiện ở nhiệt độ phản ứng là 0-50°C.

Theo phương án được ưu tiên khác, quy trình bảo vệ amino ở bước (1) được thực hiện trong thời gian phản ứng 3-18 giờ.

Theo phương án được ưu tiên khác, tỷ lệ đương lượng giữa tert-butyl carbamat và salixylaldehyt ở bước (1) là 1,0-3,0 : 1.

Theo phương án được ưu tiên khác, dung môi phản ứng được chọn từ nhóm

bao gồm tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, axetonitril và 1,4-dioxan được sử dụng ở bước (1).

Theo phương án được ưu tiên khác, axit được chọn từ nhóm bao gồm axit clohydric, axit trifloaxetic, axit bromhydric và axit sulfuric được sử dụng để thủy phân ở bước (2).

Theo phương án được ưu tiên khác, quy trình thủy phân axit ở bước (2) được thực hiện khi có mặt dung môi rượu hữu cơ, trong đó dung môi rượu hữu cơ là rượu béo C1-4; tốt hơn nữa là, dung môi rượu hữu cơ được chọn từ metanol, etanol và n-butanol.

Theo phương án được ưu tiên khác, phản ứng với axit axetic ở bước (2) được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung dịch axit axetic.

Theo phương án được ưu tiên khác, phản ứng với axit axetic ở bước (2) được thực hiện trong thời gian phản ứng 10-24 giờ.

Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế salixylamin axetat, trong đó phương pháp này là hiệu quả về mặt chi phí, thân thiện với môi trường và thích hợp để sản xuất công nghiệp.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện phổ NMR của salixylamin thu được theo phương pháp được đề xuất bởi sáng chế.

FIG. 2 thể hiện phổ NMR của salixylamin axetat thu được theo sáng chế.

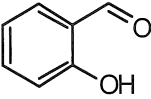
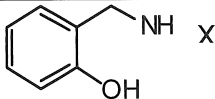
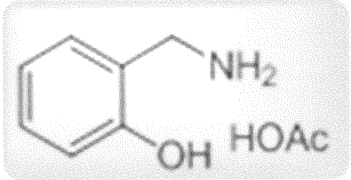
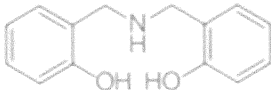
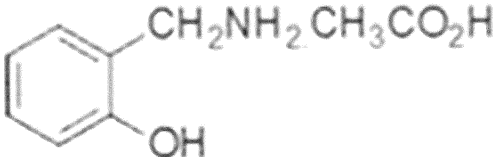
FIG. 3 thể hiện phổ LC-MS của salixylamin axetat thu được theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau khi nghiên cứu sâu rộng và tập trung, tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng salixylamin axetat có thể thu được một cách thuận tiện và hữu hiệu từ salixylaldehyt làm nguyên liệu ban đầu, với việc sử dụng chất bảo vệ amino và quy

trình thủy phân axit. Phương pháp này có thể được áp dụng để sản xuất công nghiệp. Sáng chế được tiến hành dựa trên cơ sở này.

Các hợp chất có liên quan trong sáng chế được liệt kê trong bảng dưới đây:

	1
 trong đó X = Cbz hoặc Boc	2
	3
	4
	5

Cụ thể, phương pháp điều chế salixylamin axetat có công thức cấu trúc 3 được đề xuất bởi sáng chế bao gồm các bước sau:

Bước 1, trộn salixylaldehyt có công thức cấu trúc 1 với chất bảo vệ amino để thu được hợp chất có công thức cấu trúc 2; và

Bước 2, trộn hợp chất có công thức cấu trúc 2 với axit hoặc dung dịch axit để thu được sản phẩm mà sau đó được cho tiếp xúc với axit axetic để thu được salixylamin axetat có công thức cấu trúc 3.

Theo một phương án của sáng chế, hệ đã trộn gồm salixylaldehyt có công thức cấu trúc 1 và chất bảo vệ amino tạo ra ở bước 1 bao gồm dung môi được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, axetonitril và 1,4-dioxan.

Theo một phương án của sáng chế, hệ đã trộn gồm salixylaldehyt có công thức cấu trúc 1 và chất bảo vệ amino tạo ra ở bước 1 còn bao gồm triethylsilan.

Theo một phương án của sáng chế, hệ đã trộn gồm salixylaldehyt có công thức cấu trúc 1 và chất bảo vệ amino tạo ra ở bước 1 còn bao gồm axit trifloaxetic.

Theo một phương án của sáng chế, nhiệt độ trộn ở bước 1 là 0-50°C, tốt hơn là 10-50°C.

Theo một phương án của sáng chế, thời gian trộn ở bước 1 là 3-18 giờ, tốt hơn là 8-18 giờ.

Theo một phương án của sáng chế, Bước 1 bao gồm trộn salixylaldehyt có công thức cấu trúc 1, chất bảo vệ amino, triethylsilan và axit trifloaxetic, và giữ hệ thu được ở nhiệt độ 0-50°C (tốt hơn là 10-50°C) trong 3-18 giờ (tốt hơn là 8-18 giờ) để thu được hợp chất có công thức cấu trúc 2, trong đó chất bảo vệ amino được chọn từ benzyl carbamat hoặc t-butyl carbamat; trong đó tỷ lệ đương lượng giữa chất bảo vệ amino và salixylaldehyt đã sử dụng là 1,0-3,0 : 1; và trong đó tỷ lệ đương lượng giữa triethylsilan và salixylaldehyt đã sử dụng là 1,0-3,0 : 1.

Theo phương án được ưu tiên theo sáng chế, hệ này được khuấy trong khi nhiệt độ được giữ nguyên.

Khi tert-butyl carbamat được sử dụng ở bước 1, thì việc trộn được thực hiện trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, axetonitril, và 1,4-dioxan.

Theo phương án được ưu tiên theo sáng chế, phản ứng để thu được hợp chất có công thức 2 được dừng lại bằng dung dịch bazơ vô cơ bão hòa ở bước 1, trong đó bazơ vô cơ được chọn từ nhóm bao gồm natri bicacbonat, kali bicacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, natri hydroxit, lithi hydroxit, v.v.; trong đó dung dịch bazơ vô cơ được sử dụng với lượng bất kỳ với điều kiện phản ứng có thể được dừng lại, tốt hơn là với lượng sao cho hệ thống này có kiềm yếu, ví dụ, hệ thống có độ pH là 7-9, 7-8,5, 7-8, 7,5-8,5, 7,5-9, v.v..

Theo một phương án của sáng chế, dung dịch axit ở bước 2 là dung dịch nước

axit, trong đó axit được chọn từ nhóm bao gồm axit clohydric, axit trifloaxetic, axit bromhydric và axit sulfuric.

Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức cấu trúc 2 được trộn với axit hoặc dung dịch axit rượu béo C1-4 ở nhiệt độ trộn 5-40°C (tốt hơn là 10-35°C).

Theo một phương án của sáng chế, bước 2 bao gồm việc trộn hợp chất có công thức cấu trúc 2 với axit hoặc dung dịch axit rượu béo C1-4 (tốt hơn là metanol, etanol hoặc n-butanol); làm dừng phản ứng bằng bazơ vô cơ; chiết dung dịch phản ứng bằng dung môi hữu cơ để thu được pha hữu cơ; và trộn pha hữu cơ với axit axetic để phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu trong 10-16 giờ, từ đó tạo ra salixylamin axetat có công thức cấu trúc 3. Các bazơ vô cơ bao gồm natri bicarbonat, kali bicarbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, natri hydroxit, lithi hydroxit, v.v.. Bazơ vô cơ có thể được sử dụng với lượng bất kỳ với điều kiện phản ứng có thể được dừng lại, tốt hơn là với lượng sao cho hệ thống có tính kiềm yếu, ví dụ, hệ thống có độ pH là 7-9, 7-8,5, 7-8, 7,5-8,5, 7,5-9, v.v.. Các dung dịch hữu cơ sử dụng để chiết bao gồm 2-metyltetrahydrofuran, etyl axetat, diclometan và dung dịch tương tự.

Theo phương án được ưu tiên theo sáng chế, metyl tert-butyl ete được bổ sung vào hệ trong đó axit axetic đã được trộn để kết tinh. Sau khi lọc, thu được salixylamin axetat có độ tinh khiết tương đối cao hơn.

Các dấu hiệu nêu trên được đề cập trong bản mô tả hoặc các dấu hiệu đề cập trong các ví dụ có thể được kết hợp tùy ý. Tất cả các dấu hiệu bộc lộ trong bản mô tả của đơn này có thể được sử dụng kết hợp với chế phẩm bất kỳ, và các dấu hiệu khác bộc lộ trong bản mô tả có thể được thay thế bằng các dấu hiệu thay thế bất kỳ mà nhằm mục đích giống, tương đương hoặc tương tự. Do đó, nếu không được đề cập theo cách khác, các dấu hiệu được bộc lộ chỉ là các ví dụ thông thường của các dấu hiệu tương đương hoặc tương tự.

Các ưu điểm chính của sáng chế bao gồm:

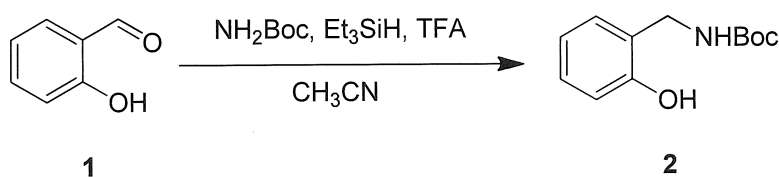
1. Phương pháp được đề xuất bởi sáng chế đề điều chế salixylamin axetat có thể được áp dụng công nghiệp.

2. Salixylamin axetat thu được bởi phương pháp theo sáng chế có cảm quan tốt.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế còn được minh họa bằng cách viện dẫn tới các ví dụ cụ thể sau. Cần hiểu rằng các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế chứ không giới hạn phạm vi của sáng chế. Các phương pháp thử nghiệm trong các ví dụ sau cho các điều kiện không cụ thể thường được thực hiện trong các điều kiện thông thường hoặc trong các điều kiện được gợi ý bởi nhà sản xuất. Nếu không có chỉ dẫn nào khác, tất cả các tỷ lệ phần trăm, tỷ lệ, phần tỷ lệ, hoặc phần là tính theo khối lượng. Đơn vị của tỷ lệ phần trăm khối lượng thể tích trong bản mô tả là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ, nó dùng để chỉ khối lượng của chất tan trong 100 ml dung dịch. Nếu không được định nghĩa theo cách khác, tất cả các thuật ngữ chuyên môn và khoa học sử dụng trong bản mô tả có cùng một nghĩa là đã biết đối với người hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ngoài ra, phương pháp và nguyên liệu bất kỳ tương tự với hoặc tương đương với phương pháp và nguyên liệu được mô tả trong bản mô tả có thể được áp dụng cho phương pháp theo sáng chế. Các phương pháp và nguyên liệu được ưu tiên mô tả trong bản mô tả này để thực hiện sáng chế được dự định chỉ nhằm mục đích chứng minh.

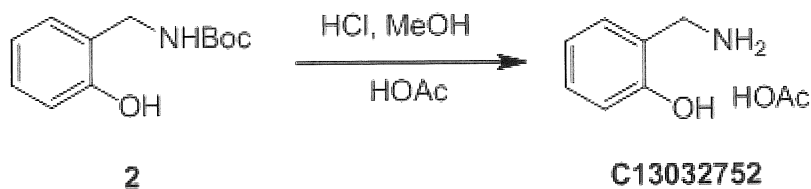
Ví dụ 1



Axetonitril (168,0g) và nguyên liệu thô chính, salixylaldehyt (70,4g, 1,00 đương lượng), được bổ sung vào bình thót cổ phản ứng 1L. Tert-butyl carbamat

(74,0g, 1,10 đương lượng) và triethylsilan (79,0g, 1,20 đương lượng) được bổ sung vào bình thót cổ phản ứng 1L. Axit trifloaxetic (65,4g, 1,00 đương lượng) được bổ sung nhỏ giọt vào hệ phản ứng ở nhiệt độ kiểm soát nằm trong khoảng từ 15°C đến 40°C. Sau khi bổ sung nhỏ giọt, hệ này được giữ ở 15-40°C đồng thời khuấy trộn trong 12-16 giờ trước khi bắt đầu lấy mẫu. Việc lấy mẫu được tiến hành cách nhau 2-4 giờ. HPLC được sử dụng để tìm lượng nguyên liệu ban đầu cho tới khi hàm lượng của nguyên liệu ban đầu <5% hoặc sự biến thiên giữa hai mẫu liên tiếp là <1%. Hệ này được bổ sung 525g dung dịch natri bicarbonat bão hòa (490g nước + 35g natri bicarbonat) ở nhiệt độ kiểm soát từ 15 đến 30°C để làm dừng phản ứng (lượng bổ sung cụ thể phụ thuộc vào độ pH, trong đó độ pH = 7-8). Sau đó, dung dịch phản ứng được chiết hai lần bằng etyl axetat mà đã được bổ sung với lượng 252g mỗi lần. Các pha hữu cơ được gom lại, và lần lượt được rửa bằng 280g nước và 336g nước muối bão hòa (252g nước + 84g natri clorua). 100g natri sulfat khan được bổ sung vào pha hữu cơ đã được rửa bằng nước muối, sau đó khuấy và làm khô trong 2-4 giờ. Sau đó, tiến hành ly tâm hoặc lọc hút. Bánh lọc được súc rửa bằng 63g etyl axetat. Bánh lọc được tạm thời đặt riêng ra, và các dịch lọc được gom lại để sử dụng ở bước tiếp theo (ở Ví dụ 2).

Ví dụ 2



Ở 15-30°C, metanol (350ml) và sản phẩm thô (1,00 đương lượng) thu được ở Ví dụ 1 được bổ sung vào bình thót cổ phản ứng 1L. Nước (50ml) và axit clohydric đậm đặc (100ml, 2,00 đương lượng) được bổ sung vào bình thót cổ phản ứng 1L. Sau khi khuấy ở 15-30°C trong 16 giờ, tiến hành lấy mẫu cho tới khi hàm lượng của nguyên liệu ban đầu là <0,5% như được phát hiện bởi HPLC. Sau khi phản ứng

được hoàn thành, hệ này được cô để loại metanol. 500 ml nước được bổ sung vào hệ thống đã được cô mà được hòa tan để tạo ra pha đồng nhất. Sau đó, hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (350 ml * 2). Sau khi chiết, pha nước cần được điều chỉnh để có tính kiềm. Cụ thể, 85g natri bicarbonat được bổ sung để điều chỉnh độ pH tới 7-8. Tiến hành chiết 4 lần bằng 2-metyltetrahydrofuran mà đã được bổ sung với lượng 700ml mỗi lần. Pha hữu cơ được cô tới khô để thu được chất rắn màu vàng. Chất rắn màu vàng được hòa tan trong 350 ml axit axetic, và được khuấy trong 16 giờ ở 15-30°C. 1000ml metyl tert-butyl ete được bổ sung vào hệ này, và quan sát thấy kết tủa rắn. Sau khi khuấy ở 15-30°C trong 1-2 giờ, tiến hành lọc hút. Bánh lọc được súc rửa bằng metyl tert-butyl ete và được làm khô để thu được 42g sản phẩm.

¹H NMR: DPC0126-31-P1A 400 MHz DMSO-d₆

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7,14 - 7,04 (m, 2H), 6,78 - 6,68 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,82 (s, 3H)

Ví dụ 3

1. Axetonitril (168,0g) và nguyên liệu ban đầu chính, salixylaldehyt (70,4g,), được bổ sung vào bình thót cổ 1500ml.

2. Tert-butyl carbamat (74,0 g) và trietylsilan (79,0 g) được bổ sung vào bình thót cổ 1500 mL.

3. Trong khi nhiệt độ được kiểm soát ở 10°C-40°C, axit trifloaxetic (65,4g) được bổ sung nhỏ giọt vào hệ phản ứng.

4. Sau khi bổ sung nhỏ giọt, hệ này được giữ ở 10-40°C đồng thời khuấy trộn trong 10-20 giờ trước khi bắt đầu lấy mẫu. Việc lấy mẫu được tiến hành cách nhau 2-4 giờ. HPLC được sử dụng để tìm lượng nguyên liệu ban đầu cho tới khi hàm lượng nguyên liệu ban đầu <5%.

5. Nhiệt độ được kiểm soát ở 15-40°C. Hệ thống được bổ sung 525g dung dịch natri bicarbonat bão hòa để làm dừng phản ứng. Sau đó, dung dịch phản ứng được

chiết hai lần bằng etyl axetat mà đã được bổ sung với lượng 252g mỗi lần. Các pha hữu cơ được gom lại, và được rửa lần lượt bằng 280g nước và 336g nước muối bão hòa. 100g natri sulfat khan được bổ sung vào pha hữu cơ đã được rửa bằng nước muối, sau đó khuấy và làm khô trong 2-4 giờ. Sau đó, tiến hành ly tâm hoặc lọc hút. Bánh lọc được súc rửa bằng 65g etyl axetat.

Ví dụ 4

1. Trong khi nhiệt độ được kiểm soát ở 5-25°C, thì axit sulfuric đậm đặc (84,4g) được bổ sung nhỏ giọt vào dịch lọc etyl axetat thu được ở Ví dụ 3 sau khi làm khô.

2. Sau khi bổ sung nhỏ giọt, hệ thống được giữ ở 5-25°C đồng thời khuấy trộn trong 10-20 giờ trước khi bắt đầu lấy mẫu. Việc lấy mẫu được tiến hành cách nhau 2-4 giờ. HPLC được sử dụng để tìm lượng nguyên liệu ban đầu cho tới khi hàm lượng nguyên liệu ban đầu <2%.

3. Hệ sau phản ứng được ly tâm. Chất rắn đã được ly tâm được bổ sung vào bình men, được rửa bằng 252g etyl axetat trong điều kiện khuấy trộn, và được ly tâm lại. Chất rắn đã được ly tâm được làm khô để thu được 98g sulfat.

4. Sau khi làm khô, sulfat được hòa tan trong 1155 g metanol khan trong điều kiện khuấy trộn để thu được dung dịch trong suốt, và sau đó 112 g natri bicarbonat rắn được bổ sung.

5. Hệ thống này được khuấy ở 10-30°C trong 16-24 giờ. Sau khi lấy mẫu để phát hiện từ hạt nhân, kết quả chỉ ra rằng hệ này hoàn toàn tự do, và salixylamin thu được. Xem FIG. 1.

6. 20g diatomit được bổ sung vào hệ thống hoàn toàn tự do. Sau khi làm lạnh tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến 5°C, hệ thống này được khuấy trong 3-5 giờ, và sau đó được ly tâm trực tiếp. Chất rắn đã được ly tâm được súc rửa bằng 78g metanol.

7. Phần gốc được ly tâm được cô chân không cho tới khi không xuất hiện phân

đoạn, và 150 g methyl tert-butyl ete được bổ sung.

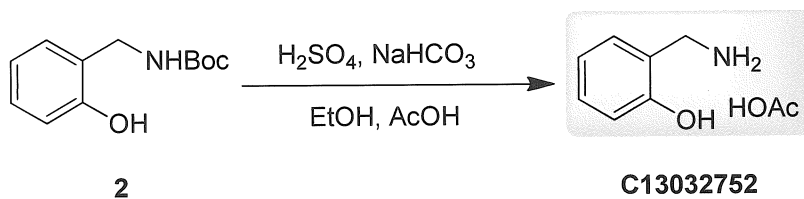
8. Hệ thống này được khuấy ở 5-15°C trong 2-4 giờ và sau đó được ly tâm. Chất rắn đã được ly tâm được súc rửa bằng 75g methyl tert-butyl ete. Chất rắn đã được ly tâm được làm khô ở 40-50°C để thu được 42g sản phẩm ở trạng thái tự do.

9. Chất rắn khô được hòa tan trong 420 g axit axetic băng, và được khuấy trong 16-24 giờ.

10. 932g methyl tert-butyl ete được bổ sung vào hệ phản ứng, và tiếp tục khuấy trong 4-6 giờ ở 0-10°C để kết tinh.

11. Hệ thống được ly tâm. Chất rắn đã được ly tâm được rửa bằng 250ml 85% etanol, và sau đó nó được ly tâm lại.

12. Chất rắn đã được ly tâm được làm khô ở 40-50°C để thu được 35,4g thành phẩm có màu trắng.



^1H NMR: DPC0126-31-P1A 400 MHz DMSO- d_6

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 7,14 - 7,04 (m, 2H), 6,78 - 6,68 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,82 (s, 3H)

Tham chiếu tới các FIG. 2 và 3, chỉ ra rằng salixylamin axetat có cấu trúc chính xác và độ tinh khiết cao thu được theo sáng chế.

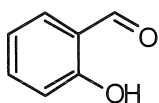
Các ví dụ mô tả trên đây chỉ được ưu tiên tới một trong số các bộc lộ, mà không dự định giới hạn phạm vi về các nội dung kỹ thuật cơ bản của sáng chế. Các nội dung kỹ thuật cơ bản của sáng chế thường được định nghĩa trong phạm vi của phần yêu cầu bảo hộ trong đơn này. Thực thể hoặc phương pháp kỹ thuật bất kỳ thu được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ được xem là nằm trong phạm vi của phần yêu cầu bảo hộ, với điều kiện nó hoàn toàn giống với thực thể hoặc phương pháp được định nghĩa trong phạm vi của phần yêu cầu bảo hộ trong đơn hoặc biến thể tương đương.

YÊU CẦU BẢO HỘ

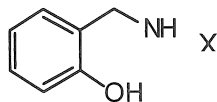
1. Phương pháp điều chế salixylamin axetat, trong đó phương pháp này bao gồm các bước:

(1) cho salixylaldehyt có công thức cấu trúc 1 vào quy trình bảo vệ amino để thu được hợp chất có công thức cấu trúc 2; và

(2) cho hợp chất có công thức cấu trúc 2 vào quy trình thủy phân axit, sau đó cho phản ứng với axit axetic để thu được salixylamin axetat;



1



2

trong đó X = Cbz hoặc Boc.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó quy trình bảo vệ amino ở bước (1) được thực hiện ở nhiệt độ phản ứng 0-50°C.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó quy trình bảo vệ amino ở bước (1) được thực hiện trong thời gian phản ứng 3-18 giờ.

4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó tỷ lệ đương lượng giữa tert-butyl carbamat và salixylaldehyt ở bước (1) là 1,0-3,0 : 1.

5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó dung môi phản ứng được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydrofuran, 2-metyltetrahydrofuran, axetonitril và 1,4-dioxan được sử dụng ở bước (1).

6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó axit được chọn từ nhóm bao gồm axit clohydric, axit trifloaxetic, axit bromhydric và axit sulfuric được sử dụng để thủy

phân ở bước (2).

7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó quy trình thủy phân axit ở bước (2) được thực hiện khi có mặt dung môi rượu hữu cơ.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó dung môi rượu hữu cơ là rượu béo C1-4; tốt hơn nữa là, dung môi rượu hữu cơ được chọn từ metanol, etanol và n-butanol.

9. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phản ứng với axit axetic ở bước (2) được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung dịch axit axetic.

10. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phản ứng với axit axetic ở bước (2) được thực hiện trong thời gian phản ứng 10-24 giờ.

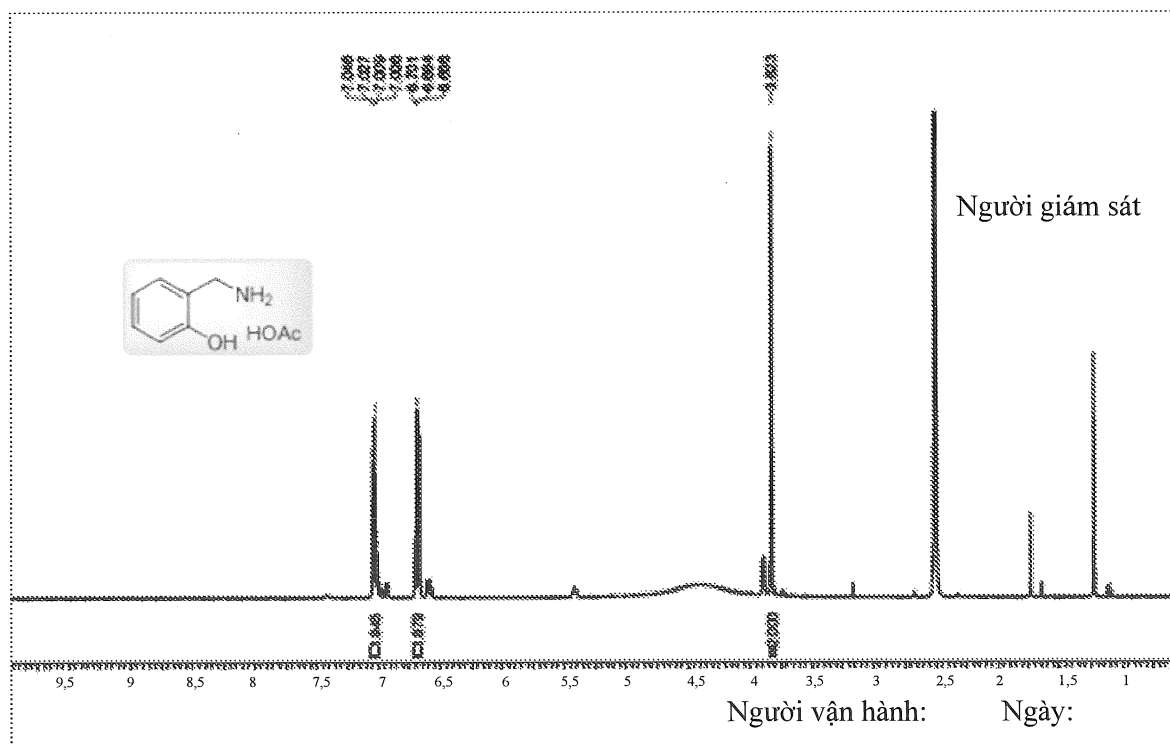


FIG.1

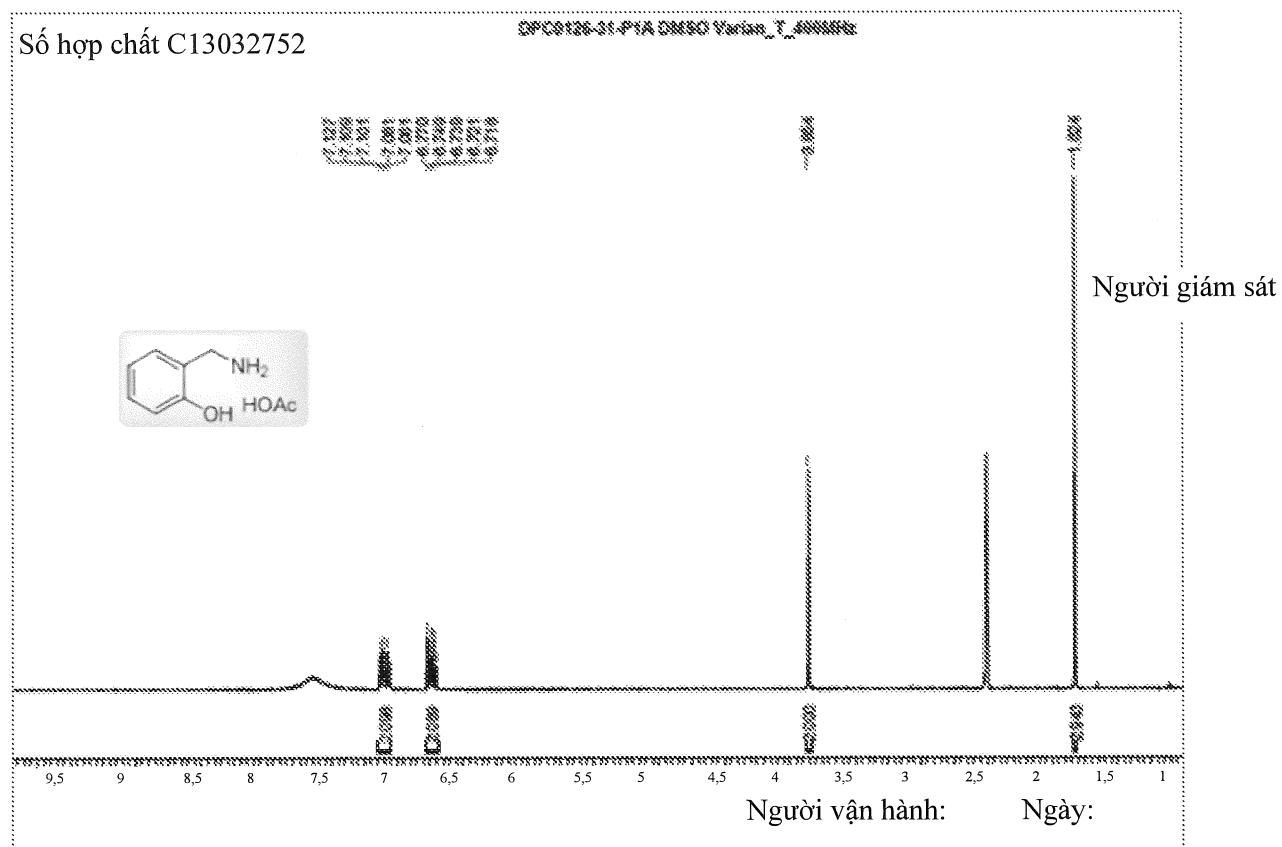


FIG.2

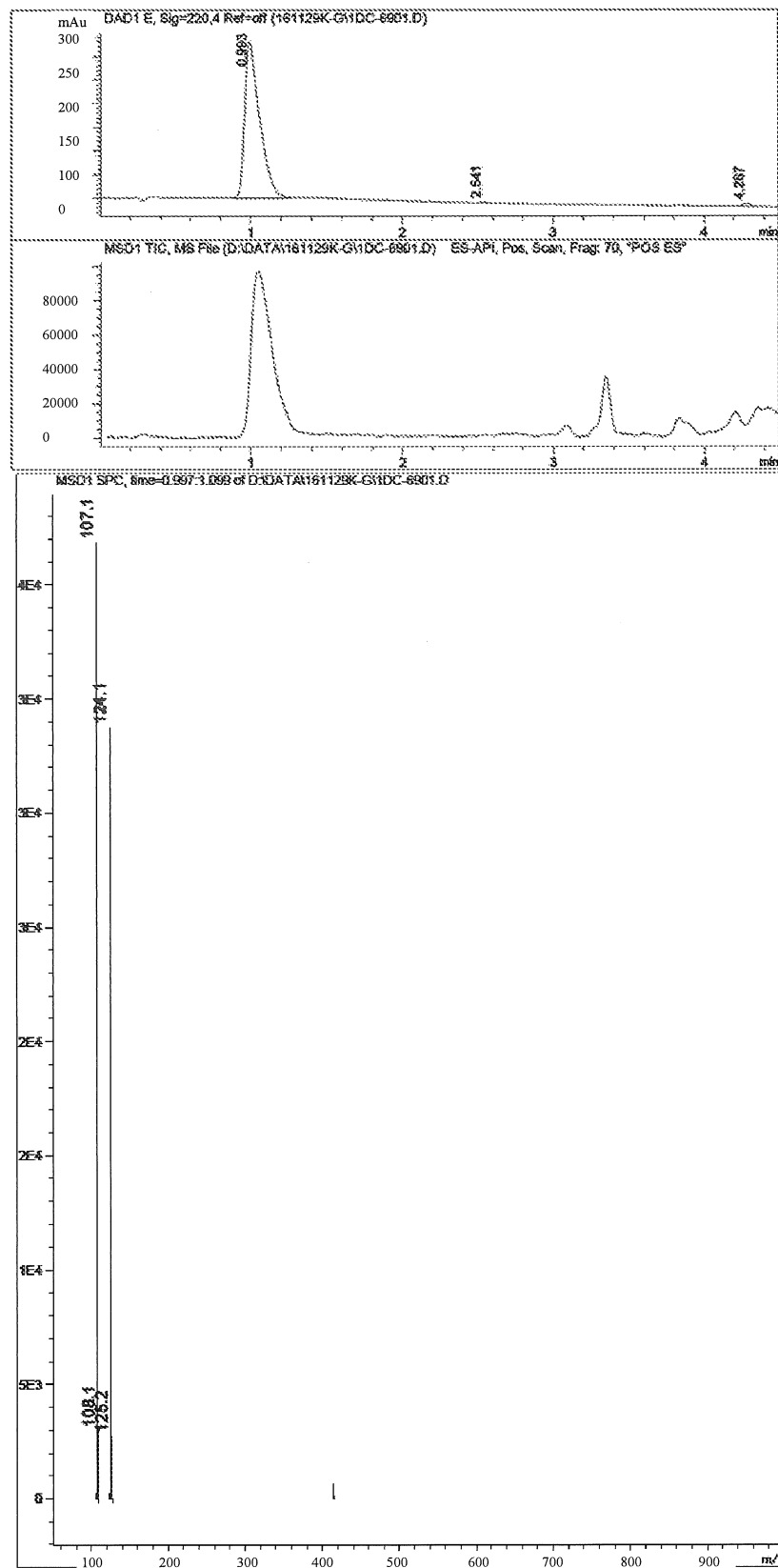


FIG.3