



(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)



1-0036189

(51)⁷ C07D 207/36; C07D 207/416; A61K 31/40; A61K 31/4015 (13) B

-
- (21) 1-2019-06974 (22) 21/06/2018
(86) PCT/KR2018/006989 21/06/2018 (87) WO 2018/236153 27/12/2018
(30) 10-2017-0078745 21/06/2017 KR
(45) 25/07/2023 424 (43) 25/03/2020 384ASC
(73) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)
35-14, Jeyakongdan 4-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18623,
Republic of Korea
(72) SHIN, Jeong-Taek (KR); SON, Jeong Hyun (KR); LEE, Seung Chul (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 dẫn xuất 4-metoxypyrol. Phương pháp điều chế theo sáng chế có ưu điểm là có thể giảm chi phí sản xuất bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu rẻ tiền, phản ứng ở nhiệt độ cao nhìn chung là không cần, chất phản ứng rẻ tiền và không gây nổ được sử dụng thay cho (trimethylsilyl)diazometan, và ngoài ra, chất trung gian của dẫn xuất 4-metoxypyrol có thể được điều chế nhìn chung ở 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 quy trình điều chế dẫn xuất 4-metoxypyrol.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Loét đường dạ dày ruột, viêm dạ dày, và viêm thực quản trào ngược xuất hiện khi sự cân bằng giữa các yếu tố tấn công (ví dụ, axit dạ dày, pepsin của *Helicobacter pylori*, sự căng thẳng, rượu cồn và thuốc lá) và yếu tố phòng vệ (ví dụ, màng nhầy dạ dày, bicarbonat, prostaglandin, mức độ cung cấp máu, v.v.) bị phá hủy. Do đó, chất trị liệu đối với sự tổn thương dạ dày ruột như loét đường dạ dày ruột, viêm dạ dày và viêm thực quản trào ngược được chia thành thuốc ức chế các yếu tố tấn công và thuốc tăng cường yếu tố phòng vệ.

Trong khi đó, được báo cáo rằng loét đường dạ dày ruột, viêm dạ dày và viêm thực quản trào ngược xuất hiện tình trạng loét ngay cả khi không có sự tăng tiết axit dạ dày. Do đó, giống như yếu tố tấn công tăng, việc giảm yếu tố phòng vệ do sự thay đổi bệnh lý của màng nhầy dạ dày được cho là đóng vai trò quan trọng trong việc xuất hiện các vết loét dạ dày. Do đó, ngoài các thuốc để ức chế yếu tố tấn công, thuốc để tăng cường yếu tố phòng vệ cũng được sử dụng để điều trị bệnh loét dạ dày ruột và viêm dạ dày. Dùng làm thuốc để tăng cường yếu tố phòng vệ, thuốc để bảo vệ màng nhầy mà được gắn vào vị trí loét để tạo ra màng hóa lý, thuốc thúc đẩy sự tổng hợp và bài tiết của chất nhầy đã được biết đến.

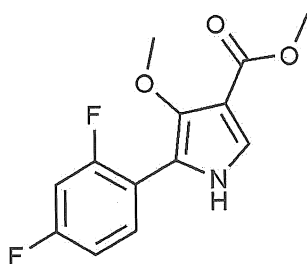
Mặt khác, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), là vi khuẩn có mặt trong dạ dày, đã được biết là gây ra bệnh viêm dạ dày mạn tính, loét dạ dày, loét tá tràng và bệnh tương tự, và nhiều bệnh nhân chịu tổn thương dạ dày ruột bị nhiễm *H. pylori*. Do đó, các bệnh nhân này cần uống thuốc kháng sinh như clarithromycin, amoxicillin, metronidazol và tetracyclin, cùng với các chất chống loét như chất ức chế bơm proton, hoặc chất đối kháng bơm dạ dày. Kết quả là, nhiều tác dụng phụ đã được báo cáo.

Do đó, cần phát triển thuốc chống loét ức chế sự tiết axit dạ dày (ví dụ, hoạt tính ức chế bơm proton) và tăng cường yếu tố phòng vệ (ví dụ, tăng sự tiết chất nhầy)

và đồng thời có hoạt tính diệt khuẩn kháng *H. pylori*.

Về 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 rất tốt (nghĩa là, hoạt tính ức chế bơm proton, v.v.) và hoạt tính diệt khuẩn kháng *H. pylori*, và do đó có thể được sử dụng hiệu quả để ngăn ngừa và điều trị tổn thương dạ dày ruột do loét đường dạ dày ruột, viêm dạ dày, viêm thực quản trào ngược hoặc *Helicobacter pylori*.

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



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

Dựa vào những điều trên, các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu chuyên sâu về phương pháp điều chế mới có thể tạo ra chất trung gian nêu trên. Kết quả là, các tác giả sáng chế đã tìm ra phương pháp điều chế trong đó không cần đến phản ứng ở nhiệt độ cao nói chung trong phương pháp điều chế được mô tả sau đây, và chất phản ứng không đắt tiền, không gây nổ được sử dụng thay cho (trimetylsilyl)diazometan, và hơn nữa, hiệu suất nói chung được cải thiện, nhờ đó hoàn thành sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế chất trung gian có thể được sử dụng hiệu quả trong việc điều chế dẫn xuất 4-metoxypyrol.

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

1) cho hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-1 phản ứng với amoni clorua, natri xyanua, hoặc kali xyanua, sau đó là phản ứng với axit để tạo ra hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-2;

2) bảo vệ hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-2 bằng nhóm bảo vệ amin (P) để tạo ra hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-3;

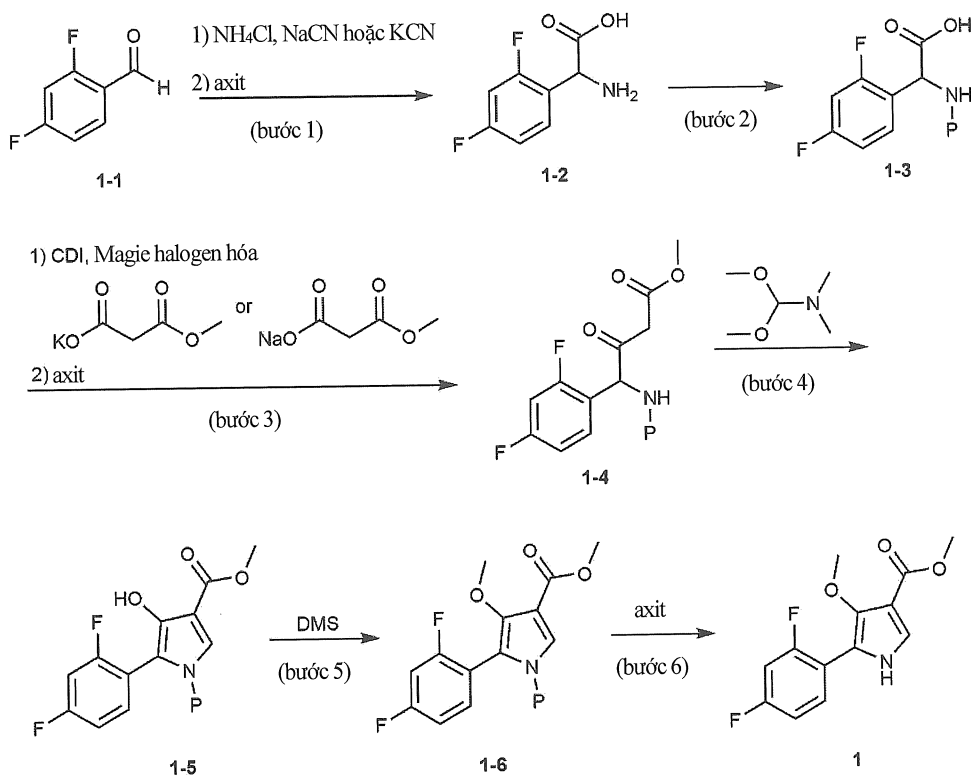
3) cho hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-3 phản ứng với (i) metylkali malonat hoặc metylnatri malonat, (ii) cacbonyldiimidazol, và (iii) magie halogenua, sau đó là phản ứng với axit để tạo ra hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-4;

4) cho hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-4 phản ứng với N,N-dimetylformamit dimetyloxetal để tạo ra hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-5;

5) cho hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-5 phản ứng với dimetyl sulfat để tạo ra hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-6; và

6) cho hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-6 phản ứng với axit thông qua sự khử bảo vệ để tạo ra hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1.

[Sơ đồ phản ứng 1]



Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn cho từng bước.

Mô tả chi tiết sáng chế

(Bước 1)

Bước 1 đề cập đến sự tổng hợp axit amin Strecker, là bước điều chế axit amin như hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-2 từ Công thức hóa học 1-1.

Phản ứng về cơ bản gồm hai phản ứng. Trước tiên, phản ứng thứ nhất là phản ứng của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-1 với amoni clorua, và natri xyanua, hoặc kali xyanua.

Tốt hơn là, tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-1 với amoni clorua 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, tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-1 với natri xyanua hoặc kali xyanua 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, dùng làm dung môi cho phản ứng thứ nhất, rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và amoni hydroxit hoặc amoni cacbonat được sử dụng. Tốt hơn nữa là, rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon là metanol, etanol, propanol, iso-propanol, butanol, hoặc tert-butanol.

Tốt hơn là, phản ứng thứ nhất được tiến hành ở nhiệt độ trong khoảng từ 0°C đến 40°C. Khi nhiệt độ phản ứng thấp hơn 0°C, có vấn đề ở chỗ hiệu suất sản xuất bị giảm. Khi nhiệt độ phản ứng vượt quá 40°C, hiệu suất sản xuất gần như không tăng.

Tốt hơn là, phản ứng thứ nhất được tiến hành trong từ 1 đến 48 giờ. Khi thời gian phản ứng thấp hơn 1 giờ, có vấn đề ở chỗ phản ứng không diễn ra đủ và do đó hiệu suất sản xuất bị giảm. Khi thời gian phản ứng vượt quá 48 giờ, hiệu suất sản xuất gần như không tăng.

Mặt khác, sau khi phản ứng thứ nhất hoàn thành, bước tinh chế sản phẩm có thể được đưa vào, nếu cần. Tốt hơn là, việc tinh chế được tiến hành bằng cách kết tinh hợp chất xyanamit từ sản phẩm của phản ứng. Dùng làm dung môi kết tinh, nước và rượu có 1 đến 4 nguyên tử cacbon có thể được sử dụng. Tốt hơn là, rượu có 1 đến 4 nguyên tử cacbon là metanol, etanol, propanol, iso-propanol, butanol, hoặc tert-butanol. Tốt hơn là, nước được bổ sung vào sản phẩm phản ứng và được làm lạnh đến nhiệt độ từ 10 đến 15°C. Sau đó, rượu có 1 đến 4 nguyên tử cacbon được thêm vào và được khuấy trong 10 phút đến 2 giờ.

Sau khi phản ứng thứ nhất hoàn thành, phản ứng thứ hai được tiến hành trong đó sản phẩm của phản ứng thứ nhất được cho phản ứng với axit.

Khi axit có thể được sử dụng, axit axetic hoặc axit clohydric có thể được đề cập. Tốt hơn là, axit axetic và axit clohydric được sử dụng cùng nhau. Axit không chỉ có vai trò làm chất phản ứng trong phản ứng thứ hai, mà có vai trò làm dung môi. Do đó, tốt hơn nếu sử dụng axit ở lượng đủ để hòa tan sản phẩm đầu tiên.

Tốt hơn là, phản ứng thứ hai được tiến hành ở nhiệt độ trong khoảng từ 80 đến 120°C. Khi nhiệt độ phản ứng thấp hơn 80°C, có vấn đề ở chỗ hiệu suất sản xuất bị giảm. Khi nhiệt độ phản ứng vượt quá 120°C, hiệu suất sản xuất gần như không tăng.

Tốt hơn là, phản ứng thứ hai được tiến hành trong thời gian từ 1 đến 10 giờ. Khi thời gian phản ứng ngắn hơn 1 giờ, có vấn đề ở chỗ phản ứng không diễn ra đủ và do đó hiệu suất sản xuất bị giảm. Khi thời gian phản ứng vượt quá 10 giờ, hiệu suất sản xuất gần như không tăng.

Mặt khác, sau khi phản ứng thứ hai hoàn thành, bước tinh chế sản phẩm có thể được bao gồm, nếu cần.

(Bước 2)

Bước 2 là bước bảo vệ hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-2 bằng nhóm bảo vệ amin (P), là bước điều chế hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-3 bằng cách cho hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-2 phản ứng với hợp chất có khả năng đưa nhóm bảo vệ amin (P) vào.

Tốt hơn là, nhóm bảo vệ amin (P) là tert-butoxycarbonyl (Boc), fluorenylmethyloxycarbonyl (Fmoc), Tosyl, hoặc Axyl. Ngoài ra, hợp chất có khả năng đưa nhóm bảo vệ amin (P) vào chỉ các hợp chất khác nhau được sử dụng trong lĩnh vực để đưa nhóm bảo vệ vào. Ví dụ, khi nhóm bảo vệ amin (P) là tert-butoxycarbonyl (Boc), hợp chất có khả năng đưa nhóm bảo vệ amin vào bao gồm di-tert-butyl dicarbonat.

Tốt hơn là, tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-2 với hợp chất có khả năng đưa nhóm bảo vệ amin (P) vào nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3:1 đến 1:5.

Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành khi có mặt bazơ. Dùng làm bazơ, triethylamin, diisopropylamin, diisopropyletylamin, kali cacbonat, kali hydrocacbonat, natri cacbonat, natri hydrocacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, natri metylat, kali butyrat, hoặc xesi cacbonat có thể được sử dụng, và tốt hơn là, natri hydrocacbonat được sử dụng. Tốt hơn là, tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-2 với bazơ nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:10, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:5.

Tốt hơn là, dùng làm dung môi cho phản ứng nêu trên, nước, tetrahydrofuran, dioxan, metylen clorua, rượu butylic, tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng có thể được sử dụng. Tốt hơn là, nước và tetrahydrofuran được sử dụng cùng nhau.

Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ từ 10 đến 40°C. Khi nhiệt độ phản ứng thấp hơn 10°C, có vấn đề là hiệu suất sản xuất bị giảm. Khi nhiệt độ phản ứng vượt quá 40°C, hiệu suất sản xuất gần như không tăng. Tốt hơn nữa là, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ từ 20 đến 30°C.

Tốt hơn là, phản ứng nêu trên được tiến hành trong thời gian từ 1 đến 48 giờ. Khi thời gian phản ứng ngắn hơn 1 giờ, có vấn đề là phản ứng không diễn ra đủ và do

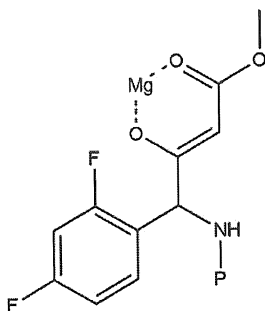
đó hiệu suất sản xuất bị giảm. Khi thời gian phản ứng vượt quá 48 giờ, hiệu suất sản xuất gần như không tăng. Tốt hơn nữa là, phản ứng được tiến hành trong thời gian từ 6 đến 24 giờ.

Mặt khác, sau khi phản ứng hoàn thành, bước tinh chế sản phẩm có thể được bao gồm, nếu cần.

(Bước 3)

Bước 3 là phản ứng thế nhóm carboxyl của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-3, trong đó phản ứng gồm về cơ bản là hai phản ứng.

Trước tiên, phản ứng thứ nhất là phản ứng điều chế hợp chất có Công thức hóa học sau đây, là muối magie của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-4 cần được điều chế. Phản ứng thứ hai là phản ứng điều chế muối magie của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-4 bằng cách phân ly muối magie của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-4.



Hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-4 là khó kết tinh. Do đó, theo sáng chế, nó được điều chế bằng cách trước tiên là điều chế muối magie của nó và sau đó tinh sạch hợp chất thông qua bước kết tinh.

Trước tiên, phản ứng thứ nhất là phản ứng gồm bước cho hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-3 phản ứng với (i) metylkali malonat hoặc metylnatri malonat, (ii) cacbonyldiimidazol, và (iii) magie halogenua. Tốt hơn là, dùng làm magie halogenua, magie clorua hoặc magie bromua có thể được sử dụng, và tốt hơn nữa là, magie clorua được sử dụng.

Tốt hơn là, tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-3 với metylkali malonat hoặc metylnatri malonat nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, tốt hơn nữa là từ 5:1 đến 1:5, tốt nhất là từ 3:1 đến 1:3. Tốt hơn là, tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-3 với cacbonyldiimidazol 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, tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-3 với magie halogenua 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, phản ứng thứ nhất được tiến hành khi có mặt trietylamin. Tốt hơn là, tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-3 với trietylamin 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, dùng làm dung môi cho phản ứng thứ nhất, axetonitril hoặc tetrahydrofuran được sử dụng, và tốt hơn nữa là, axetonitril được sử dụng.

Tốt hơn là, phản ứng thứ nhất được tiến hành ở nhiệt độ từ 50 đến 100°C. Khi nhiệt độ phản ứng thấp hơn 50°C, có vấn đề là hiệu suất sản xuất bị giảm. Khi nhiệt độ phản ứng vượt quá 100°C, phản ứng phụ xảy ra, điều này là không mong muốn.

Tốt hơn là, phản ứng thứ nhất được tiến hành trong thời gian từ 10 phút đến 10 giờ. Khi thời gian phản ứng ngắn hơn 10 phút, có vấn đề là phản ứng không diễn ra đủ và do đó hiệu suất sản xuất bị giảm. Khi thời gian phản ứng vượt quá 10 giờ, phản ứng phụ xảy ra, điều này là không mong muốn. Tốt hơn nữa là, phản ứng được tiến hành trong thời gian từ 10 phút đến 5 giờ.

Sau khi phản ứng thứ nhất hoàn thành, phản ứng thứ hai được thực hiện trong đó sản phẩm của phản ứng thứ nhất được cho phản ứng với axit.

Làm axit mà có thể được sử dụng, có thể đề cập đến axit clohydric, axit nitric, axit sulfuric, hoặc axit phosphoric, tốt hơn nếu là axit clohydric.

Dùng làm dung môi cho phản ứng thứ hai, etyl axetat, nước, metylen clorua, hoặc hỗn hợp của chúng có thể được sử dụng. Tốt hơn là, etyl axetat và nước được sử dụng cùng nhau.

Phản ứng thứ hai được điều chỉnh đến độ pH từ 4 đến 8 bằng axit ở nhiệt độ từ 0 đến 40°C. Khi nhiệt độ phản ứng thấp hơn 0°C hoặc cao hơn 40°C, có vấn đề là hiệu suất sản xuất bị giảm. Tốt hơn là phản ứng được điều chỉnh đến độ pH từ 6 đến 8. Khi độ pH lớn hơn hoặc bằng 8, muối magie không được phân ly hoàn toàn, và hiệu suất sản xuất bị giảm.

Mặt khác, sau khi phản ứng thứ hai hoàn thành, bước tinh chế sản phẩm có thể được bao gồm, nếu cần.

(Bước 4)

Bước 4 là bước điều chế dẫn xuất pyrol từ hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-4, là bước cho hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-4 phản ứng với N,N-dimetylformamit dimethylaxetal để tạo ra hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-5.

Tốt hơn là, tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-4 với N,N-dimetylformamit dimethylaxetal nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:10, và tốt hơn nữa là từ 1:1 đến 1:5.

Tốt hơn là, dùng làm dung môi cho phản ứng, toluen hoặc xylen có thể được sử dụng, và tốt hơn nữa là, toluen được sử dụng.

Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ từ 20 đến 70°C. Khi nhiệt độ phản ứng thấp hơn 20°C, có vấn đề là hiệu suất sản xuất bị giảm. Khi nhiệt độ phản ứng vượt quá 70°C, hiệu suất sản xuất gần như không tăng.

Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành trong thời gian từ 30 phút đến 12 giờ. Khi thời gian phản ứng ngắn hơn 30 phút, có vấn đề là phản ứng không diễn ra đủ và do đó hiệu suất sản xuất bị giảm. Khi thời gian phản ứng vượt quá 12 giờ, hiệu suất sản xuất gần như không tăng.

Mặt khác, vì hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-5, là sản phẩm của phản ứng, không bền về mặt hóa học, tốt hơn là thực hiện liên tục phản ứng của bước 5 tiếp theo mà không cần tinh sạch thêm.

(Bước 5)

Bước 5 là phản ứng thế nhóm hydroxy của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-5 bằng metoxy, là bước cho hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-5 phản ứng với dimetyl sulfat để tạo ra hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-6.

Tốt hơn là, tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-5 với dimetyl sulfat nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, tốt hơn nữa là từ 5:1 đến 1:5, tốt nhất là từ 3:1 đến 1:3.

Ngoài ra, phản ứng tốt hơn là được tiến hành khi có mặt bazơ. Dùng làm bazơ, triethylamin, diisopropylamin, diisopropyletylamin, kali cacbonat, kali hydrocacbonat, natri cacbonat, natri hydrocacbonat, natri hydroxit, lithi hydroxit, kali hydroxit, natri metylat, kali butyrat, hoặc xesi cacbonat có thể được sử dụng, và tốt hơn là, kali cacbonat được sử dụng. Ngoài ra, phản ứng có thể được tiến hành sử dụng metyl iodua khi có mặt bazơ. Tốt hơn là, tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-5 với bazơ nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:5, và tốt hơn nữa là từ 1:1 đến 1:3.

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

Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ từ 20 đến 60°C. Khi nhiệt độ phản ứng thấp hơn 20°C, có vấn đề là hiệu suất sản xuất bị giảm. Khi nhiệt độ phản ứng vượt quá 60°C, phản ứng phụ xảy ra, điều này là không mong muốn.

Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành trong thời gian từ 1 đến 24 giờ. Nếu thời gian phản ứng ngắn hơn 1 giờ, có vấn đề là phản ứng không diễn ra đủ và do đó hiệu suất sản xuất bị giảm. Khi thời gian phản ứng vượt quá 24 giờ, phản ứng phụ xảy ra, điều này là không mong muốn.

Mặt khác, sau khi phản ứng hoàn thành, bước tinh chế sản phẩm có thể được bao gồm, nếu cần.

(Bước 6)

Bước 6 là bước loại bỏ nhóm bảo vệ của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-6, là bước cho hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-6 phản ứng với axit để tạo ra hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1.

Làm axit có thể được sử dụng, có thể đề cập đến axit trifloaxetic, axit clohydric, axit nitric, axit sulfuric, hoặc axit phosphoric, tốt hơn là axit trifloaxetic.

Tốt hơn là, tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-6 với axit nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:30, và tốt hơn nữa là từ 1:5 đến 1:20.

Tốt hơn là, dùng làm dung môi cho phản ứng, metylen clorua, etyl axetat, metanol, toluen, dietyl ete, tetrahydrofuran, hoặc nước có thể được sử dụng, và tốt hơn

là, metylen clorua được sử dụng.

Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ từ 10 đến 40°C. Nếu nhiệt độ phản ứng thấp hơn 10°C, có vấn đề là hiệu suất sản xuất bị giảm. Nếu nhiệt độ phản ứng vượt quá 40°C, phản ứng phụ xảy ra, điều này là không mong muốn.

Tốt hơn là, phản ứng được tiến hành trong thời gian từ 1 đến 24 giờ. Khi thời gian phản ứng thấp hơn 1 giờ, có vấn đề là phản ứng không diễn ra đủ và do đó hiệu suất sản xuất bị giảm. Khi thời gian phản ứng vượt quá 24 giờ, hiệu suất sản xuất gần như không tăng.

Mặt khác, sau khi phản ứng hoàn thành, bước tinh chế sản phẩm có thể được bao gồm, nếu cần.

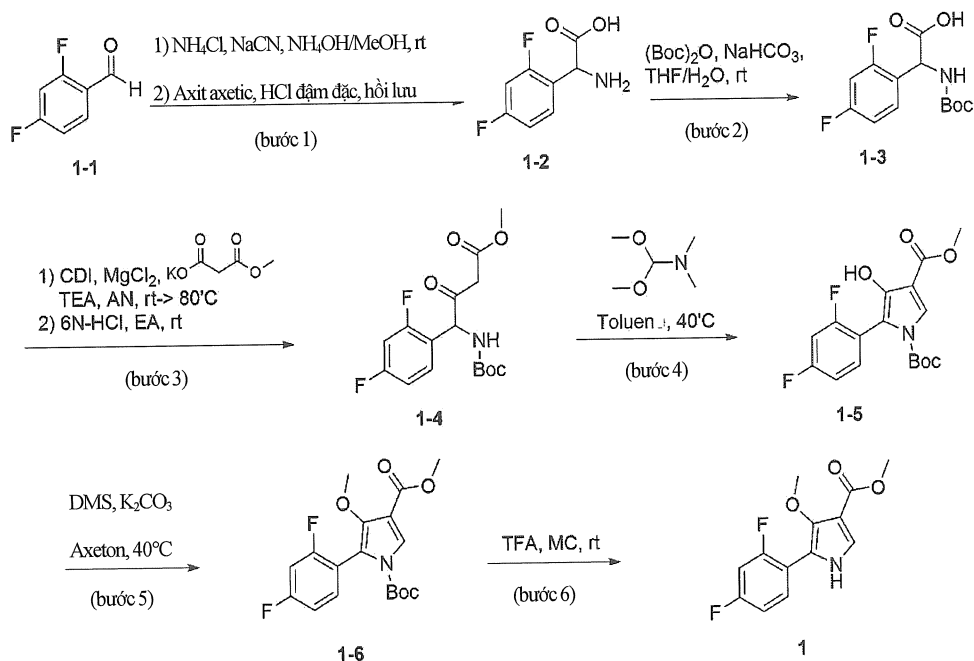
Hiệu quả có lợi

Như được mô tả ở trên, phương pháp điều chế theo sáng chế có ưu điểm là giá thành sản xuất có thể được giảm bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu rẻ tiền, phản ứng ở nhiệt độ cao nói chung không cần, chất phản ứng rẻ tiền và không gây nổ được sử dụng thay cho (trimethylsilyl)diazometan, và ngoài ra chất trung gian của dẫn xuất 4-metoxypyrol có thể được điều chế nói chung ở hiệu suất cao.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn với sự tham khảo các ví dụ sau đây. Tuy nhiên, các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không được dự định làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Mặt khác, trong ví dụ và ví dụ so sánh, hợp chất được điều chế trong mỗi bước được sử dụng trong bước tiếp theo, và mỗi bước có thể tạo ra nhiều sản phẩm hơn so với các ví dụ được mô tả dưới đây cho bước tiếp theo.

Ví dụ



(Bước 1)

Cho 35,8 g amoni clorua và 26,9 g natri xyanua vào bình tam giác, và thêm 716,0 mL amoni hydroxit (25 đến 28%) và sau đó khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ từ 0 đến 5°C, được khuấy trong 10 phút, sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 15 phút. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ từ 0 đến 5°C, thêm từ từ 100,0 g 2,4-diflobenzaldehyt được điều chế (Công thức hóa học 1-1) và 770,0 mL dung dịch chứa metanol vào một bình tam giác khác trong từ 15 đến 20 phút. Nhiệt độ được tăng lên đến nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 22 giờ để hoàn thành phản ứng thứ nhất. Sau khi cô ở điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 50°C, thêm 983,0 mL axit axetic và 983,0 mL HCl đặc, và được hồi lưu ở nhiệt độ từ 100 đến 105°C (nhiệt độ bên trong) trong 5 giờ để hoàn thành phản ứng thứ hai. Nó được cô ở áp suất giảm ở nhiệt độ 75°C, và dung môi được loại bỏ cho đến khi chất rắn được kết tủa. Sau khi thêm nước tinh khiết, tinh thể được kết tủa bằng cách khuấy. Độ pH được điều chỉnh đến 6,5 sử dụng dung dịch NaOH 5M ở nhiệt độ bên trong thấp hơn hoặc bằng 25°C. Thêm etanol vào đó và khuấy ở nhiệt độ từ 10 đến 15°C trong 1 giờ. Sau khi lọc ở điều kiện áp suất giảm, sản phẩm lọc được rửa bằng etanol. Chất rắn thu được được làm khô ở điều kiện áp suất giảm để thu được 78,4 g hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-2 (hiệu suất: 59,5%).

(Bước 2)

100,0 g hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-2 được điều chế trong

bước 1, 1,5 L THF và 1,5 L nước tinh khiết được thêm vào bình tam giác, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Nhiệt độ bên trong được làm lạnh đến khoảng từ 0 đến 5°C, và thêm vào đó 134,6 g natri hydrocacbonat và 139,5 g di-tert-butyl dicacbonat. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C trong 12 giờ để hoàn thành phản ứng, sau đó cô ở điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 45°C. Sau khi thêm etyl axetat, nhiệt độ bên trong được làm lạnh đến 10°C hoặc thấp hơn. Độ pH được điều chỉnh đến 2,5 sử dụng HCl 6N. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên magie sulfat khan, và cô ở điều kiện áp suất giảm ở 45°C để thu được 151,2 g hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-3 (hiệu suất: 98,5%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,13-8,14 (d, 1H), 7,37-7,42 (m, 1H), 6,82-6,89 (m, 2H), 5,46-5,47 (d, 1H), 1,23 (s, 9H)

(Bước 3)

Cho 100,0 g hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-3 được điều chế trong bước 2, 61,9 g cacbonyldiimidazol và 1,0 L axetonitril vào bình tam giác, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cho 59,8 g metyl kali malonat, 36,4 g magie clorua khan, 1,0 L axetonitril và 38,8 g trietylamin vào một bình tam giác khác và sau đó khuấy ở nhiệt độ khoảng từ 20 đến 30°C trong 1 giờ. Các chất phản ứng của hai bình tam giác được trộn và hồi lưu ở nhiệt độ bên ngoài là 80°C trong 1 giờ để hoàn thành phản ứng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm nước tinh khiết. Sau khi làm lạnh nhiệt độ bên trong đến khoảng từ 5 đến 10°C, tiến hành khuấy trong thời gian 1 giờ. Chất rắn thu được được lọc ở điều kiện áp suất giảm và được rửa bằng nước tinh khiết. Vì tinh thể thu được là muối magie, quy trình phân ly muối sau đây được tiến hành.

Cho muối magie được điều chế ở trên, 1,5 L etyl axetat và 1,0 L nước tinh khiết vào bình tam giác và khuấy trong 10 phút. Độ pH được điều chỉnh đến 7,0 sử dụng HCl 6N. Lớp hữu cơ được chiết, làm khô trên magie sulfat khan, và cô ở điều kiện áp suất giảm ở 45°C để tạo ra 97,3 g hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-4 (hiệu suất: 81,4%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,26-7,30 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,64-5,65 (d, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,38-3,52 (dd, 2H), 1,41 (s, 9H)

(Bước 4)

Cho 100,0 g hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-4 được điều chế trong bước 3, và 2,0 L toluen vào bình tam giác, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Thêm 104,1 g N,N-dimetylformamit dimetylaxetal và khuấy ở 40°C trong 4 giờ để hoàn thành phản ứng. Sau khi cô ở điều kiện áp suất giảm ở 45°C, thêm etyl axetat và nước tinh khiết vào phần cặn đã được cô, và sau đó khuấy trong 10 phút. Độ pH được điều chỉnh đến 7,0 sử dụng HCl 1N. Lớp hữu cơ được chiết, được làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó cô ở điều kiện áp suất giảm ở 45°C để tạo ra 79,2 g hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-5 (hiệu suất: 77,0%). Mặt khác, hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-5 không bền (xảy ra sự oxy hóa bởi không khí), bước 5 sau đây được tiến hành liên tục bởi quy trình tại chỗ.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,73 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38-7,43 (q, 1H), 6,83-6,95 (tt, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,39 (s, 9H)

(Bước 5)

Cho 100,0 g hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-5 được điều chế trong bước 4, và 1,5 L axeton vào bình tam giác, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Thêm vào đó 78,2 g kali cacbonat, và 42,9 g dimetyl sulfat, và sau đó khuấy ở 40°C trong 6 giờ để hoàn thành phản ứng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm nước tinh khiết và etyl axetat và khuấy trong 10 phút. Độ pH được điều chỉnh đến 7,0 sử dụng HCl 6N. Lớp hữu cơ được chiết, được làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó cô ở điều kiện áp suất giảm ở 45°C để thu được 90,6 g hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-6 (hiệu suất: 87,1%). Sau đó, bước 6 sau đây được tiến hành bởi quy trình tại chỗ mà không cần tinh sạch thêm.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,87 (s, 1H), 7,31-7,36 (q, 1H), 6,84-6,95 (tt, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 1,38 (s, 9H)

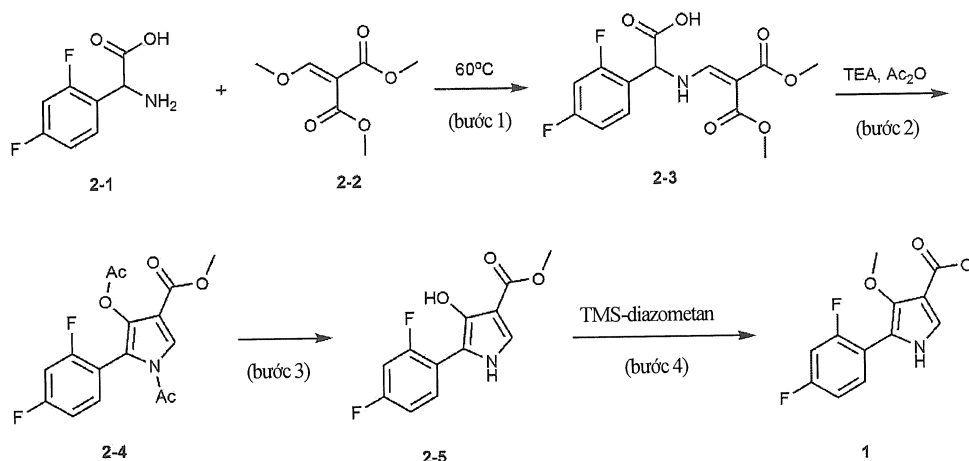
(Bước 6)

Cho 100,0 g hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-6 được điều chế trong bước 5, và 500,0 mL metylen clorua vào bình tam giác, và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Thêm 310,4 g axit trifloaxetic và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ để hoàn thành phản ứng. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ 0 đến 5°C, thêm từ từ nước tinh khiết ở nhiệt độ 15°C hoặc thấp hơn. Độ pH được điều chỉnh đến 7,0 sử dụng dung dịch NaOH 50,0% ở nhiệt độ 15°C hoặc thấp hơn. Thêm etyl axetat

và khuấy trong 10 phút. Lớp hữu cơ được chiết và được làm khô trên magie sulfat khan. Xelit được rửa bằng etyl axetat được đặt lên dụng cụ lọc, và lớp hữu cơ được lọc ở điều kiện áp suất giảm và sau đó được cô ở điều kiện áp suất giảm ở 45°C. Thêm etyl axetat vào phần cặn đã được cô và tạo huyền phù bằng cách khuấy. Thêm vào đó n-hexan, nhiệt độ bên trong được làm lạnh đến khoảng từ 0 đến 5°C, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Chất rắn thu được được lọc ở điều kiện áp suất giảm. Dịch lọc được rửa bằng n-hexan, và sau đó làm khô ở điều kiện áp suất giảm để thu được 65,5 g hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1 (hiệu suất: 90,0%).

$^1\text{H-NMR}$ (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 cùng một cách như trong các bước 8-1 đến 8-3 của ví dụ 8 của patent Hàn Quốc số 10-1613245.

(Bước 1)

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

Cho axetic anhydrit (1731,2 ml) và trietylamin (577,1 ml) vào hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 2-3 (190,0 g, 577,1 mmol) được điều chế trong bước 1. Hỗn hợp phản ứng được cho hồi lưu ở 140°C trong 30 phút và sau đó làm lạnh đến 0°C. Thêm nước đá (577,1 ml) vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó chiết bằng etyl axetat. Phần chiết thu được được làm khô trên magie sulfat khan và sau đó được cô ở điều kiện áp suất giảm. Hợp chất thu được được lọc sử dụng silica gel để loại bỏ chất rắn, và sau đó được cô ở điều kiện áp suất giảm để tạo ra hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 2-4, hợp chất này sau đó được sử dụng trong bước 3 dưới đây.

(Bước 3)

Cho tetrahydrofuran (140,0 ml) và nước (120,0 ml) vào phần cặn thu được, làm lạnh đến 0°C, sau đó thêm natri hydroxit (46,7 g, 1154,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút, được trung hòa sử dụng dung dịch nước axit clohydric 1N và sau đó chiết bằng etyl axetat. Phần chiết thu được được làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat:n-hexan = 1:4 (v/v)) để tạo ra 22,0 g hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 2-5 (hiệu suất: 15,1%) (bao gồm 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)

Hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 2-5 (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). Thêm (trimetylsilyl)diazometan (dung dịch dietyl ete 2,0M, 173,8 ml) vào hỗn hợp phản ứng và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết bằng etyl axetat. Phần chiết thu được được làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần cặn thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat:n-hexan = 1:4 (v/v)) để tạo ra 18,1 g hợp

chất được biểu diễn bởi 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 theo ví dụ và ví dụ so sánh được thể hiện trong bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

	Ví dụ	Ví dụ so sánh
Hiệu suất tổng	28,8%	9,0%
Hiệu suất tổng từ 2,4-diflophenylglyxin đến Công thức hóa học 1	48,4%	9,0%

Như được thể hiện trong bảng 1, được xác nhận rằng ví dụ theo sáng chế không chỉ có thể giảm chi phí sản xuất bằng cách sử dụng aldehyt rẻ tiền làm nguyên liệu ban đầu mà còn cải thiện hiệu suất khoảng 5,4 lần so với ví dụ so sánh.

Cụ thể, cả bước 2 của ví dụ theo sáng chế và bước 1 của ví dụ so sánh đều sử dụng 2,4-diflophenylglyxin làm nguyên liệu ban đầu. So sánh các phương pháp điều chế hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1 từ bước trên, ví dụ theo sáng chế cho thấy hiệu suất bằng khoảng 50%, trong khi ví dụ so sánh cho thấy hiệu suất là 9%, từ đó khẳng định rằng hiệu suất theo sáng chế được cải thiện rõ rệt.

Ngoài ra, trong ví dụ theo sáng chế, nhiệt độ tương đối thấp được áp dụng trong toàn bộ các bước, trong khi ở bước 2 của ví dụ so sánh, nhiệt độ phản ứng bằng khoảng 140°C được áp dụng. Do đó, phương pháp điều chế theo sáng chế có ưu điểm là có thể áp dụng nhiệt độ phản ứng tương đối thấp. Ngoài ra, bước 4 của ví dụ so sánh sử dụng (trimetylsilyl)diazometan là nguyên liệu phản ứng gây nổ, trong khi ví dụ theo sáng chế có ưu điểm là chất phản ứng như vậy không được sử dụng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1, phương pháp bao gồm các bước:

1) cho hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-1 phản ứng với amoni clorua, và natri xyanua, hoặc kali xyanua, sau đó phản ứng với axit để tạo ra hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-2;

2) bảo vệ hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-2 bằng nhóm bảo vệ amin (P) để tạo ra hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-3;

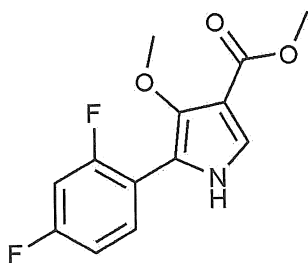
3) cho hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-3 phản ứng với (i) metylkali malonat, hoặc metylnatri malonat, (ii) cacbonyldiimidazol, và (iii) magie halogenua, sau đó phản ứng với axit để tạo ra hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-4;

4) cho hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-4 phản ứng với N,N-dimetylformamit dimetylaxetal để tạo ra hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-5;

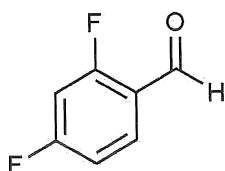
5) cho hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-5 phản ứng với dimetyl sulfat để tạo ra hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-6; và

6) cho hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-6 phản ứng với axit để tạo ra hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1:

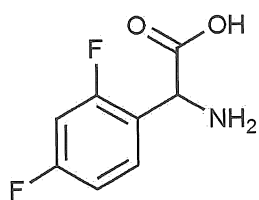
Công thức hóa học 1



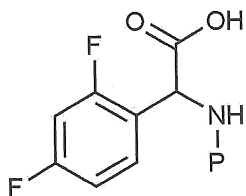
Công thức hóa học 1-1



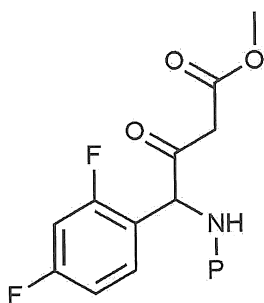
Công thức hóa học 1-2



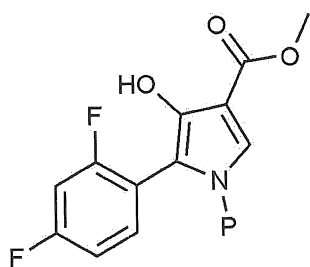
Công thức hóa học 1-3



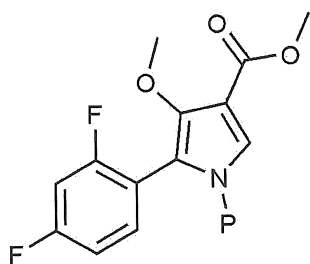
Công thức hóa học 1-4



Công thức hóa học 1-5



Công thức hóa học 1-6



2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

ở bước 1, tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-1 với

amoni clorua nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, và

tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-1 với natri xyanua hoặc kali xyanua nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

ở bước 1, phản ứng giữa hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-1 với amoni clorua, và natri xyanua hoặc kali xyanua được tiến hành ở nhiệt độ từ 0 đến 40°C, và phản ứng với axit được tiến hành ở nhiệt độ từ 80 đến 120°C.

4. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

axit ở bước 1 là axit axetic hoặc axit clohydric.

5. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

nhóm bảo vệ amin (P) ở bước 2 là tert-butoxycarbonyl (Boc), florenylmetyloxycarbonyl (Fmoc), Tosyl, hoặc Axyl.

6. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

phản ứng của bước 2 được tiến hành ở nhiệt độ từ 10 đến 40°C.

7. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

magie halogenua ở bước 3 là magie clorua hoặc magie bromua.

8. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

ở bước 3, tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-3 với metylkali malonat hoặc metylnatri malonat nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10,

tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-3 với cacbonyldiimidazol nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, và

tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-3 với magie halogenua nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10.

9. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

axit ở bước 3 là axit clohydric, axit nitric, axit sulfuric, hoặc axit phosphoric.

10. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

phản ứng giữa hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-3 và (i)

metylkali malonat hoặc metylnatri malonat, (ii) cacbonyldiimidazol, và (iii) magie halogenua ở bước 3 được tiến hành ở nhiệt độ từ 50 đến 100°C, và phản ứng với axit được tiến hành ở nhiệt độ từ 0 đến 40°C.

11. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-4 với N,N-dimetylformamit dimetylxetal ở bước 4 nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:10.

12. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

phản ứng của bước 4 được tiến hành ở nhiệt độ từ 20 đến 70°C.

13. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-5 với dimetylsulfat ở bước 5 nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10.

14. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

phản ứng của bước 5 được tiến hành ở nhiệt độ từ 20 đến 60°C.

15. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

tỷ lệ mol của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1-6 với axit trifloaxetic ở bước 6 nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:30.

16. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

phản ứng của bước 6 được tiến hành ở nhiệt độ từ 10 đến 40°C.

17. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

axit của bước 6 là axit trifloaxetic, axit clohydric, axit nitric, axit sulfuric, hoặc axit phosphoric.