



(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)



1-0044493

(51)^{2020.01} C07D 207/48; A61K 31/40; A61P 1/00 (13) B

(21) 1-2021-01458

(22) 19/09/2019

(86) PCT/KR2019/012122 19/09/2019

(87) WO2020/060213 26/03/2020

(30) 10-2018-0112196 19/09/2018 KR; 10-2019-0110997 06/09/2019 KR

(45) 25/04/2025 445

(43) 25/06/2021 399A

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

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

(72) SHIN, Jeong Taek (KR); SON, Jeong Hyun (KR); EOM, Deok Ki (KR).

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

(54) PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT DẪN XUẤT 4-METOXYPYROL

(21) 1-2021-01458

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất dẫn xuất 4-metoxypyrol. Phương pháp theo sáng chế hữu ích cho sản xuất hàng loạt trên quy mô công nghiệp dẫn xuất 4-metoxypyrol, do hiệu suất xử lý và năng suất được cải thiện, và tránh được việc sử dụng thuốc thử nguy hiểm và thuốc thử gây ô nhiễm môi trường.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp sản xuất dẫn xuất 4-metoxypyrol.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh loét đường dạ dày-ruột, bệnh viêm dạ dày, và bệnh viêm thực quản trào ngược xảy ra khi sự cân bằng giữa yếu tố tấn công (ví dụ, axit dạ dày, *Helicobacter pylori* pepsin, stress, rượu, thuốc lá, ví dụ) và yếu tố bảo vệ (ví dụ, niêm mạc dạ dày, bicacbonat, prostaglandin, mức độ cấp máu, ví dụ) bị phá vỡ. Do đó, chất trị liệu đối với tổn thương dạ dày-ruột như bệnh loét đường dạ dày-ruột, bệnh viêm dạ dày và bệnh viêm thực quản trào ngược được chia thành thuốc ức chế yếu tố tấn công và thuốc tăng cường yếu tố bảo vệ.

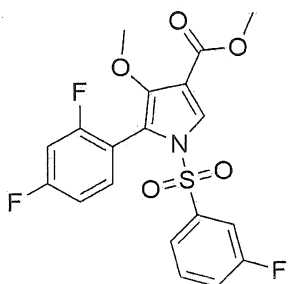
Trong khi đó, đã có thông báo rằng bệnh loét đường dạ dày-ruột, bệnh viêm dạ dày và bệnh viêm thực quản trào ngược gây loét ngay cả khi không tăng tiết axit dạ dày. Do đó, yếu tố tấn công tăng cao, yếu tố bảo vệ giảm do sự thay đổi bệnh lý của niêm mạc dạ dày được cho là đóng vai trò quan trọng đối với sự xuất hiện của bệnh viêm loét dạ dày. Do đó, ngoài thuốc ức chế yếu tố tấn công, thuốc tăng cường yếu tố bảo vệ được sử dụng để điều trị bệnh loét dạ dày-ruột và bệnh viêm dạ dày. Về thuốc tăng cường yếu tố bảo vệ, thuốc bảo vệ niêm mạc mà được gắn với vị trí loét để tạo ra màng lý hóa và thuốc thúc đẩy quá trình tổng hợp và bài tiết chất nhầy là đã biết.

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

Do đó, cần phát triển thuốc chống loét mà ức chế sự bài tiết axit dạ dày (ví dụ, hoạt tính ức chế bơm proton) và tăng cường yếu tố bảo vệ (ví dụ, tăng tiết chất nhầy) trong khi có hoạt tính diệt trừ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) một cách đồng thời.

Patent Hàn Quốc liên quan số 10-1613245 bộc lộ rằng dẫn xuất 4-metoxypyrol hoặc muối được dụng của nó có hoạt tính chống loét vượt trội (tức là, hoạt tính ức chế bơm proton, ví dụ) và hoạt tính diệt trừ *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), và do đó có thể được sử dụng hữu hiệu cho việc ngăn ngừa và điều trị tổn thương dạ dày-ruột do bệnh loét đường dạ dày-ruột, bệnh viêm dạ dày, bệnh viêm thực quản trào ngược hoặc *Helicobacter pylori*.

Cụ thể, trong patent trên đây, hợp chất sau được mô tả là một trong số các dẫn xuất 4-metoxypyrol.



Theo phần mô tả của patent trên đây, quy trình sản xuất hợp chất gồm tổng cộng bốn bước (Để tham khảo, trong Ví dụ 8 của Patent Hàn Quốc số 10-1613245, quy trình sản xuất hợp chất về cơ bản gồm bốn bước là (bước 8-4) đến (bước 8-7), ngoại trừ quy trình điều chế nguyên liệu từ (bước 8-1) đến (bước 8-3)).

Tuy nhiên, quy trình sản xuất của patent này có năng suất thấp 51,4% khi sản xuất theo tổng cộng bốn bước, và sử dụng thuốc thử nguy hiểm (ví dụ, natri hydrua, diisobutylnhôm hydrua, ví dụ) và thuốc thử gây ô nhiễm môi trường (ví dụ, pyridini clocromat), nên nó không thích hợp cho sản xuất hàng loạt trên quy mô công nghiệp.

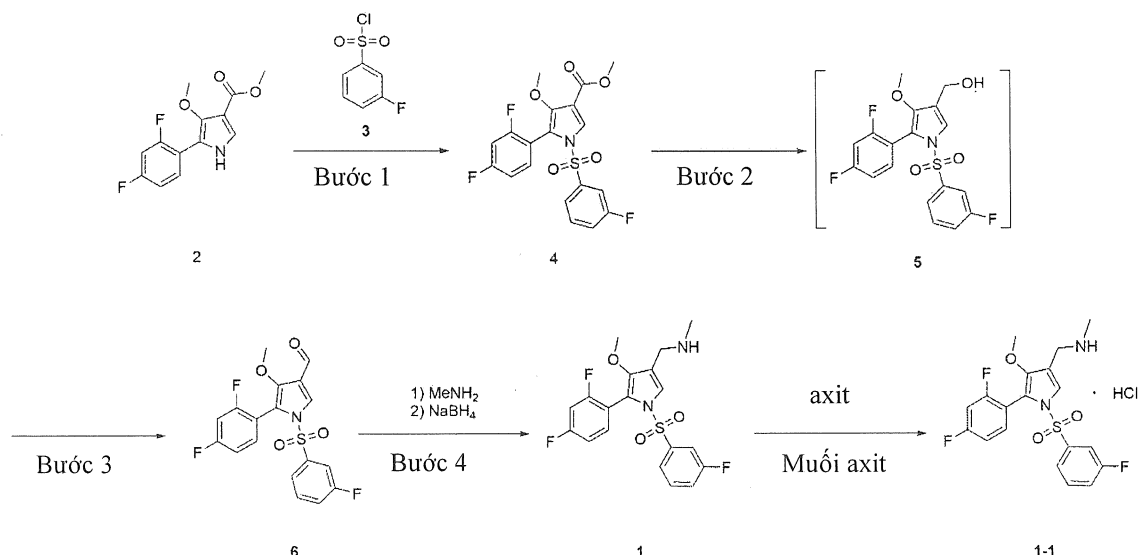
Các tác giả sáng chế thiết lập quy trình sản xuất theo tổng cộng bốn bước, và họ đã xác nhận rằng thậm chí khi việc sử dụng thuốc thử nguy hiểm và thuốc thử gây ô nhiễm môi trường được loại trừ trong quy trình sản xuất, hợp chất được thu với năng suất cao hơn so với patent trên đây, theo đó hoàn thành sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất dẫn xuất 4-metoxypyrol.

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất như Sơ đồ phản ứng 1 sau.

[Sơ đồ phản ứng 1]



Cụ thể, một phương án của sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất có công thức hóa học 1 bằng cách bao gồm các bước 1 đến 4 sau, và tùy ý, phương pháp sản xuất có thể còn điều chế hợp chất có công thức hóa học 1-1 bằng cách còn bao gồm bước 5 sau:

- 1) bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 4 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 2 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 3;
- 2) bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 5 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 4 phản ứng với natri bohydrua;
- 3) bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 6 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 5 phản ứng với chất oxy hóa; và
- 4) bước cho hợp chất có công thức hóa học 6 phản ứng với metylamin tạo ra hợp chất trung gian, và chuyển hóa hợp chất trung gian này thành hợp chất có công thức hóa học 1 bằng cách thêm chất khử; và
- 5) bước thu muối axit được dụng có công thức hóa học 1-1 bằng cách thêm axit vào hợp chất có công thức hóa học 1.

Trong Patent Hàn Quốc số 10-1613245 nêu trên, thuốc thử nguy hiểm và thuốc thử gây ô nhiễm môi trường được sử dụng trong mỗi bước cho sản xuất hợp chất có công thức hóa học 6 từ hợp chất có công thức hóa học 2, và sản lượng của vật liệu cuối và hiệu suất xử lý là thấp.

Ví dụ, trong patent trên đây, diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL), mà là thuốc

thử nguy hiểm loại 3 theo bộ luật của Hiệp hội Phòng cháy Quốc gia (NFPA), được sử dụng làm chất khử trong quy trình tương ứng với bước 2 của phương án này. Do đó, quy trình loại bỏ thuốc thử nguy hiểm được yêu cầu sau khi kết thúc quy trình, mà là yếu tố làm giảm sản lượng của vật liệu cuối và hiệu suất xử lý.

Mặt khác, việc sử dụng thuốc thử nguy hiểm và thuốc thử gây ô nhiễm môi trường được tránh trong phương án trên đây. Cụ thể, khi natri bohydrua được sử dụng làm chất khử trong bước 2, cặn cô của bước 2 có thể được sử dụng nguyên trạng, theo đó thiết lập bước 3 in-situ. Do đó, phương án này có thể cải thiện hiệu suất xử lý và sản lượng của vật liệu cuối so với patent trên đây, và hữu ích cho sản xuất hàng loạt trên quy mô công nghiệp dẫn xuất 4-metoxypyrol.

Sau đây, một phương án của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết đối với mỗi bước. Tham chiếu đến phần mô tả dưới đây, cũng có thể kiểm soát chất lượng của vật liệu cuối bằng cách điều chỉnh nhiệt độ xử lý và thời gian của mỗi bước.

(Bước 1)

Bước 1 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 4 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 2 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 3, và đưa nhóm phenylsulfonyl được thế vào nhóm pyrol của hợp chất có công thức hóa học 2.

Phản ứng của bước 1 có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ và 4-(dimethylamino)-pyridin. Trong bản mô tả này, N,N-diisopropyletylamin, trietylamin, diisopropylamin, diisopropyletylamin, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, natri metylat, kali butyrat, xesi cacbonat, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hợp chất này có thể được sử dụng làm bazơ, và cụ thể, N,N-diisopropyletylamin có thể được sử dụng.

Điều này là khác biệt so với Patent Hàn Quốc số 10-1613245 ở chỗ quy trình tương ứng với bước 1 được thực hiện với sự có mặt của natri hydrua. Cụ thể, natri hydrua là thuốc thử nguy hiểm tương ứng với loại 3 theo bộ luật của Hiệp hội Phòng cháy Quốc gia (NFPA), bộ luật này phân loại nguy cơ theo năm mức từ 0 (không nguy hiểm) đến 4 (rất nguy hiểm). Do đó, patent này là không thích hợp cho sản xuất hàng loạt trên quy mô công nghiệp.

Mặt khác, thuốc thử được sử dụng trong bước 1 bao gồm bazơ như N,N-diisopropyletylamin, và 4-(dimetylamino)-pyridin không được coi là chất nguy hiểm bởi Hiệp hội Phòng cháy Quốc gia (NFPA), và tương ứng với thuốc thử phản ứng thông thường. Do đó, phương án này của sáng chế là thích hợp cho sản xuất hàng loạt trên quy mô công nghiệp bằng cách thực hiện phản ứng của bước 1 với sự có mặt của bazơ như N,N-diisopropyletylamin và 4-(dimetylamino)-pyridin.

Trong bước 1, dung môi có lợi cho việc phân tán bazơ như N,N-diisopropyletylamin, và 4-(dimetylamino)-pyridin có thể được sử dụng, và axetonitril, tetrahydrofuran, metylen clorua, metanol, etanol, propanol, iso-propanol, butanol, tert-butanol, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hợp chất này có thể được sử dụng làm dung môi phản ứng. Cụ thể, axetonitril có thể được sử dụng làm dung môi phản ứng của bước 1.

Trong bước 1, tỷ số mol của hợp chất có công thức hóa học 2 và hợp chất có công thức hóa học 3 có thể nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, cụ thể 5:1 đến 1:5, cụ thể hơn 3:1 đến 1:3.

Phản ứng của bước 1 có thể được thực hiện ở 10 đến 35 °C. Cụ thể, nhiệt có thể được tạo ra trong phản ứng của bước 1, và việc làm lạnh bằng thiết bị bên ngoài có thể là cần thiết để làm giảm nhiệt độ phản ứng đến nhỏ hơn 10 °C. Nếu nhiệt độ phản ứng là nhỏ hơn 10 °C, 80% hoặc nhiều hơn nguyên liệu có thể vẫn còn, dẫn đến làm giảm năng suất của vật liệu cuối.

Tuy nhiên, khi phản ứng của bước 1 là liên tục mà không làm lạnh bằng thiết bị bên ngoài, phản ứng có thể là khả thi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 35 °C, ví dụ, từ 20 đến 35 °C. Khoảng nhiệt độ này làm tăng tỷ lệ chuyển hóa của bước 1 và có thể góp phần làm giảm hàm lượng của các chất liên quan trong vật liệu cuối.

Phản ứng của bước 1 có thể được thực hiện trong 30 phút đến 5 giờ. Nếu thời gian phản ứng là nhỏ hơn 30 phút, có vấn đề là phản ứng không diễn ra thỏa đáng, theo đó làm giảm hiệu suất. Nếu thời gian phản ứng vượt quá 5 giờ, hiệu suất về cơ bản không tăng. Cụ thể hơn, phản ứng có thể được thực hiện trong 1 giờ đến 3 giờ.

Sau khi phản ứng của bước 1 được kết thúc, bước tinh chế hợp chất có công thức hóa học 4 có thể được bao gồm, nếu cần. Cụ thể hơn, việc tinh chế có thể được thực hiện bằng cách kết tinh hợp chất có công thức hóa học 4 từ sản phẩm phản ứng

của bước 1.

Về dung môi để kết tinh hợp chất có công thức hóa học 4 từ sản phẩm phản ứng của bước 1, etyl axetat có thể được sử dụng. Ví dụ, việc kết tinh có thể được thực hiện bằng cách thêm etyl axetat vào sản phẩm phản ứng của bước 1 ở nhiệt độ 5 đến 30 °C, tiếp theo là khuấy trong 10 phút đến 2 giờ.

Sau đó, tùy ý, bước tinh chế bổ sung có thể được thực hiện sử dụng rượu có 1 đến 4 nguyên tử cacbon đơn độc. Trong bản mô tả này, rượu có 1 đến 4 nguyên tử cacbon có thể là metanol, etanol, propanol, iso-propanol, butanol, tert-butanol, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hợp chất này, và cụ thể hơn, metanol có thể được sử dụng đơn độc. Ví dụ, sau khi trước tiên tinh chế sản phẩm phản ứng của bước 1 sử dụng etyl axetat trong các điều kiện đã mô tả trên đây, metanol có thể được thêm vào. Tiếp theo, nhiệt độ được tăng đến nằm trong khoảng từ 40 đến 70 °C, được làm lạnh đến nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C, và tiếp theo được khuấy trong 10 phút đến 2 giờ.

Sau khi hợp chất có công thức hóa học 4 được tinh chế, nó có thể được làm khô ở 40 đến 60 °C trong 10 đến 14 giờ để làm giảm hàm lượng ẩm (độ ẩm) chứa trong đó.

Cụ thể hơn, khi độ ẩm của hợp chất có công thức hóa học 4 giảm đáng kể bằng cách làm khô ở 50 đến 60 °C, tỷ lệ chuyển hóa của bước kế tiếp (tức là, bước 2 dưới đây) có thể được gia tăng.

(Các bước 2 và 3)

Bước 2 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 5 bằng cách khử hợp chất có công thức hóa học 4. Ngoài ra, bước 3 là điều chế hợp chất có công thức hóa học 6 bằng cách oxy hóa hợp chất có công thức hóa học 5.

Như đã nêu trên đây, việc sử dụng natri bohydrua làm chất khử trong bước 2 loại trừ việc sử dụng thuốc thử nguy hiểm và thuốc thử gây ô nhiễm môi trường, cần cộ của bước 2 có thể được sử dụng nguyên trạng, theo đó thiết lập bước 3 in-situ.

Phản ứng của bước 2 có thể được thực hiện trong dung môi hữu cơ như dimethylaxetamid, tetrahydrofuran, dimetyl sulfoxit, toluen, metanol, etanol, diclometan, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hợp chất này. Cụ thể, nó có thể được thực hiện

sử dụng tetrahydrofuran làm dung môi.

Phản ứng của bước 2 có thể được thực hiện với sự có mặt của kẽm clorua và dimetylanilin. Mỗi trong số kẽm clorua và dimetylanilin đều kiểm soát khả năng phản ứng của phản ứng khử trong bước 2 để làm giảm các phản ứng phụ và hỗ trợ sự tạo thành hợp chất có công thức hóa học 5. Khi chúng có mặt, hiệu suất phản ứng của bước 2 có thể được cải thiện.

Trong bản mô tả này, tỷ số mol của hợp chất có công thức hóa học 4 với kẽm clorua và dimetylanilin có thể lần lượt nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10. Nói cách khác, kẽm clorua và dimetylanilin có thể được trộn để thỏa mãn tỷ số mol của hợp chất có công thức hóa học 4 và kẽm clorua nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, và tỷ số mol của hợp chất có công thức hóa học 4 và dimetylanilin nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10 đồng thời, và tiếp theo được sử dụng trong bước 2. Cụ thể, mỗi tỷ số mol có thể nằm trong khoảng từ 5:1 đến 1:5, cụ thể hơn 3:1 đến 1:3.

Độc lập, tỷ số mol của hợp chất có công thức hóa học 4 và natri bohydrua có thể nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, cụ thể 5:1 đến 1:5, cụ thể hơn 3:1 đến 1:3.

Cụ thể, sau khi khuấy hợp chất có công thức hóa học 4 và dung môi trong bình phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, nhiệt độ bên trong bình phản ứng được làm giảm xuống nằm trong khoảng từ -10 đến 0 °C, và kẽm clorua và dimetylanilin lần lượt được thêm vào và được khuấy. Tiếp theo, natri bohydrua có thể được thêm làm chất khử trong khi duy trì nhiệt độ bên trong bình phản ứng.

Sau khi việc thêm natri bohydrua, nhiệt độ bên trong bình phản ứng được tăng đến nằm trong khoảng từ 55 đến 80 °C và được khuấy, để cho phản ứng giữa hợp chất có công thức hóa học 4 và natri bohydrua có thể xảy ra. Nếu nhiệt độ phản ứng là nhỏ hơn -15 °C, có vấn đề là hiệu suất giảm, và nếu nhiệt độ phản ứng là lớn hơn 80 °C, có vấn đề là phản ứng không hoàn toàn do sự khử kẽm.

Ví dụ, nhiệt độ phản ứng có thể nằm trong khoảng từ 55 đến 65 °C. Trong khoảng nhiệt độ này, sự khử kẽm được ức chế, và sự chuyển hóa thành hợp chất có công thức hóa học 5 có thể hoàn toàn qua phản ứng.

Phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 4 và natri bohydrua có thể được thực hiện trong 30 phút đến 48 giờ. Nếu thời gian phản ứng là nhỏ hơn 30 phút, có

vấn đề là phản ứng không diễn ra thỏa đáng, theo đó làm giảm hiệu suất. Nếu thời gian phản ứng vượt quá 48 giờ, hiệu suất về cơ bản không tăng. Cụ thể hơn, phản ứng có thể được thực hiện trong 1 giờ đến 24 giờ.

Vì hydro và nhiệt có thể được tạo ra bằng phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 4 và natri bohydrua, bình phản ứng có thể được làm lạnh cho đến khi nhiệt độ bên trong bình phản ứng đạt đến nằm trong khoảng từ -5 đến 5 °C sau khi kết thúc phản ứng trong bước 2.

Ví dụ, khi làm lạnh bình phản ứng cho đến khi nhiệt độ bên trong bình phản ứng đạt đến nằm trong khoảng từ -5 đến 0 °C, độ an toàn trên quy mô sản xuất có thể được cải thiện.

Sau khi làm lạnh nhiệt độ bên trong bình phản ứng, bước tinh chế hợp chất có công thức hóa học 5 có thể được bao gồm, nếu cần. Cụ thể hơn, việc tinh chế có thể được thực hiện bằng cách kết tinh hợp chất có công thức hóa học 5 từ sản phẩm phản ứng của bước 2.

Về dung môi để kết tinh hợp chất có công thức hóa học 5 từ sản phẩm phản ứng của bước 2, metanol và nước có thể được sử dụng. Ví dụ, việc kết tinh có thể được thực hiện bằng cách thêm metanol vào sản phẩm phản ứng của bước 2 ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 25 °C, tiếp theo là nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25 °C, và tiếp theo khuấy trong 10 phút đến 2 giờ.

Sau đó, tùy ý, bước tinh chế bổ sung có thể được thực hiện sử dụng nước và dung dịch nước axit clohydric. Ví dụ, sau khi trước tiên tinh chế sản phẩm phản ứng của bước 2 sử dụng nước và etyl axetat trong các điều kiện đã mô tả trên đây, nước và dung dịch nước axit clohydric có thể được thêm vào, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C trong 10 phút đến 2 giờ.

Trong khi đó, bước 3 để điều chế hợp chất có công thức hóa học 6 bằng cách oxy hóa hợp chất có công thức hóa học 5. Trong bản mô tả này, chất xúc tác oxy hóa và dung môi có thể được thêm vào cặn cô theo bước 2 sao cho các bước 2 và 3 được thực hiện in-situ.

Cụ thể, việc oxy hóa nhóm rượu của hợp chất có công thức hóa học 5 có thể được thực hiện với sự có mặt của

¹⁾ chất oxy hóa được chọn từ (diacetoxiyodo)benzen, iot, iodobenzen diclorua, iodosylbenzen, và axit tricloisoxyanuric;

²⁾ chất xúc tác được chọn từ (2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oxyl, 4-axetamido-2,2,6,6-tetrametylpiperidin 1-oxyl, 4-hydroxy-2,2,6,6-tetrametylpiperidin 1-oxyl, 4-metacryloyloxy-2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-oxyl, 4-oxo-2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy, 4-amino-2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-oxyl, 4-carboxy-2,2,6,6-tetrametylpiperidin 1-oxyl, 4-hydroxy-2,2,6,6-tetrametylpiperidin 1-oxyl benzoat, 4-(2-iodoaxetamido)-2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy, 4-maleimido-2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy, 4-isothioxyanato-2,2,6,6-tetrametylpiperidin 1-oxyl, 4-metoxi-2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy, và 4-phosphonooxy-2,2,6,6-tetrametyl-1-piperidinyloxy; hoặc

hỗn hợp của một chất oxy hóa được chọn từ 1) và một chất xúc tác được chọn từ 2).

Cụ thể hơn, (diacetoxiyot)benzen và (2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oxyl có thể được thêm vào căn cô theo bước 2. Trong trường hợp này, tỷ số mol của hợp chất có công thức hóa học 5 với (diacetoxiyodo)benzen và (2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oxyl có thể lần lượt nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10.

Nói cách khác, (diacetoxiyodo)benzen và (2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oxyl có thể được trộn để thỏa mãn tỷ số mol của hợp chất có công thức hóa học 5 và (diacetoxiyodo)benzen nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, và tỷ số mol của hợp chất có công thức hóa học 5 và (2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oxyl nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10 một cách đồng thời, và tiếp theo được sử dụng cho oxy hóa của bước 3.

Phản ứng của bước 3 có thể sử dụng dung môi hữu cơ như diclometan, dicloetan, axetonitril, etyl axetat, metanol, toluen, dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hợp chất này. Cụ thể, có thể sử dụng diclometan làm dung môi.

Nhiệt độ phản ứng trong bước 3 có thể nằm trong khoảng từ 10 đến 40 °C. Nếu nhiệt độ phản ứng là nhỏ hơn 10 °C, có vấn đề là hiệu suất giảm. Nếu nhiệt độ phản ứng vượt quá 40 °C, hiệu suất về cơ bản không tăng. Cụ thể hơn, phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C.

Phản ứng của bước 3 có thể được thực hiện trong 5 phút đến 5 giờ. Nếu thời gian phản ứng là nhỏ hơn 5 phút, có vấn đề là phản ứng không diễn ra thỏa đáng, theo đó làm giảm hiệu suất. Nếu thời gian phản ứng vượt quá 5 giờ, hiệu suất về cơ bản không tăng. Cụ thể hơn, phản ứng có thể được thực hiện trong 5 phút đến 3 giờ.

Sau khi phản ứng của bước 3 được kết thúc, bước tinh chế hợp chất có công thức hóa học 6 có thể được bao gồm, nếu cần. Cụ thể hơn, việc tinh chế có thể được thực hiện bằng cách kết tinh hợp chất có công thức hóa học 6 từ sản phẩm phản ứng của bước 3. Về việc kết tinh dung môi, rượu có 1 đến 4 nguyên tử cacbon và nước có thể được trộn và được sử dụng. Trong bản mô tả này, rượu có 1 đến 4 nguyên tử cacbon có thể là metanol, etanol, propanol, iso-propanol, butanol, tert-butanol, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hợp chất này. Cụ thể hơn, về dung môi để kết tinh hợp chất có công thức hóa học 6 từ sản phẩm phản ứng của bước 3, hỗn hợp của etanol và nước có thể được sử dụng. Ví dụ, việc kết tinh có thể được thực hiện bằng cách thêm dung dịch nước etanol vào sản phẩm phản ứng của bước 3 ở nhiệt độ 20 đến 30 °C, tiếp theo là khuấy trong 10 phút đến 2 giờ.

Sau khi hợp chất có công thức hóa học 6 được tinh chế, nó có thể được làm khô để làm giảm hàm lượng ẩm (độ ẩm) chứa trong đó.

Ví dụ, khi làm khô ở nhiệt độ 40 đến 50 °C trong 12 giờ đến 18 giờ, độ ẩm của hợp chất có công thức hóa học 6 giảm đáng kể, theo đó làm tăng khả năng phản ứng của phản ứng amin hóa khử tiếp theo (tức là, bước 4 dưới đây).

(Bước 4)

Bước 4 là chuyển hóa hợp chất có công thức hóa học 6 thành hợp chất có công thức hóa học 1 sử dụng phản ứng amin hóa khử.

Cụ thể, trong bước 4, hợp chất có công thức hóa học 6 tạo ra hợp chất imin bằng phản ứng imin với metylamin. Vì hợp chất imin tương ứng với hợp chất trung gian có cấu trúc không ổn định, nó có thể dễ dàng được chuyển hóa thành hợp chất có công thức hóa học 1 bằng phản ứng khử.

Phản ứng amin hóa khử của bước 4 có thể được thực hiện trong dung môi phản ứng metanol, etanol, isopropanol, diclometan, dicloetan, tetrahydrofuran, etyl axetat, dimetyl ete, axetonitril, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hợp chất này.

Cụ thể hơn, khi hợp chất có công thức hóa học 6 và metylamin được thêm cùng với dung môi phản ứng trong bình phản ứng riêng khác với bước 3 và được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 30 °C trong 20 phút đến 2 giờ, hợp chất có công thức hóa học 6 và metylamin có thể được phản ứng ở trạng thái được hòa tan thỏa đáng trong dung môi, theo đó tạo ra hợp chất imin.

Trong bản mô tả này, thời gian khuấy và nhiệt độ có thể được điều chỉnh với lưu ý rằng hàm lượng của các chất liên quan trong vật liệu cuối có thể gia tăng khi độ tan của hợp chất có công thức hóa học 6 giảm. Ví dụ, khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 15 °C trong 30 phút đến 1 giờ, hợp chất có công thức hóa học 6 có thể được hòa tan thỏa đáng, và hàm lượng của các chất liên quan trong vật liệu cuối có thể giảm khi phản ứng xảy ra ở trạng thái này.

Trong khi đó, phản ứng khử hợp chất trung gian (tức là, hợp chất imin) được tạo ra bởi phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 6 và metylamin có thể xảy ra ổn định hơn ở nhiệt độ thấp.

Do đó, sau khi phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 6 với metylamin được kết thúc, bình phản ứng được làm lạnh cho đến khi nó đạt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10 đến 0 °C, ví dụ -10 °C đến -5 °C. Sau đó, chất khử được thêm ở khoảng nhiệt độ được mô tả trên đây, và được khuấy trong khi duy trì nhiệt độ bình phản ứng nằm trong khoảng từ -5 đến 10 °C, ví dụ -5 đến 0 °C. Trong khoảng nhiệt độ thấp như vậy, hợp chất trung gian (tức là, hợp chất imin) có thể phản ứng ổn định với chất khử cần chuyển hóa thành hợp chất có công thức hóa học 1.

Trong bản mô tả này, natri bohydrua có thể được sử dụng làm chất khử. Tỷ số mol của hợp chất có công thức hóa học 6 và metylamin có thể nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, và tỷ số mol của hợp chất có công thức hóa học 6 và natri bohydrua có thể nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10. Cụ thể, mỗi tỷ số mol có thể nằm trong khoảng từ 5:1 đến 1:5, cụ thể hơn 3:1 đến 1:3.

Sau khi cho hợp chất trung gian (tức là, hợp chất imin) phản ứng thỏa đáng với chất khử, dung dịch nước axit chứa axit clohydric, axit glutamic, axit malonic, axit succinic, axit tartaric, axit oxalic, axit fumaric, axit phosphoric, axit metansulfonic, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hợp chất này có thể được cấp để điều chỉnh độ pH để kết thúc phản ứng (gia công). Ví dụ, độ pH có thể được điều chỉnh nằm trong

khoảng từ 6,7 đến 7,3 bằng cách cấp dung dịch nước axit clohydric có nồng độ nằm trong khoảng từ 5 đến 7 N.

Sau đó, quá trình chiết có thể được thực hiện 1 đến 3 lần sử dụng dung môi hữu cơ để thu lớp hữu cơ, và chất làm khô có thể được thêm vào lớp hữu cơ, được khuấy, và tiếp theo được lọc trong điều kiện áp suất giảm. Tiếp theo, phần lọc có thể được rửa, và được cô trong điều kiện áp suất giảm.

Trong quá trình chiết, dung môi hữu cơ như ethyl axetat, diethyl ete, dimethyl ete, diisopropyl ete, methyl tertiary butyl ete, axeton, methyl ethyl keton, methyl isobutyl keton, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hợp chất này có thể được sử dụng.

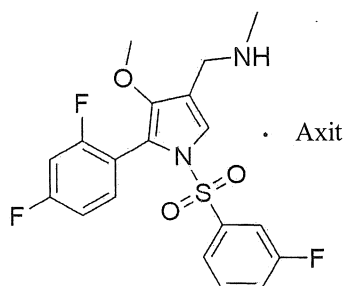
Ngoài ra, ví dụ về chất làm khô được sử dụng sau quá trình chiết có thể bao gồm magie sulfat, natri sulfat, và dạng tương tự.

(Bước 5)

Hợp chất có công thức hóa học 1 có thể ở dạng muối được dùng. Muối này bao gồm muối cộng axit thông thường, ví dụ, muối được tạo ra từ axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit sulfamic, axit phosphoric, hoặc axit nitric, và muối được tạo ra từ axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit succinic, axit glycolic, axit stearic, axit maleic, axit hydroxy maleic, axit phenylaxetic, axit glutamic, axit benzoic, axit salixylic, axit sulfanylic, axit 2-axetoxy-benzoic, axit fumaric, axit toluensulfonic, axit metandisulfonic, axit etandisulfonic, axit oxalic, hoặc axit trifloaxetic. Tốt hơn nếu muối này có thể là hydroclorua hoặc fumarat.

Để cấp hợp chất có công thức hóa học 1 ở dạng muối được dùng, bước 5 thu muối axit được dùng có công thức hóa học 1-1 bằng cách thêm axit vào hợp chất có công thức hóa học 1 có thể cũng được bao gồm sau bước 4:

[Công thức hóa học 1-1]



Cụ thể, bước 5 có thể bao gồm bước kết tinh muối axit có công thức hóa học

1-1 bằng cách cấp dung môi hữu cơ vào hợp chất có công thức hóa học 1, và tiếp theo cấp axit hoặc dung dịch hỗn hợp của nó với dung môi hữu cơ.

Cụ thể hơn, dung môi hữu cơ có thể được cấp vào căn cô của bước 4 chứa hợp chất có công thức hóa học 1. Dung môi hữu cơ được cấp tại thời điểm này có thể là etyl axetat, dietyl ete, dimetyl ete, diisopropyl ete, metyl tertiary butyl ete, axeton, metyl etyl keton, metyl isobutyl keton, metanol, etanol, rượu isopropylic, axetonitril, diclometan, hexan thường, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn chất này. Ví dụ, nó có thể là etyl axetat.

Sau khi cấp dung môi hữu cơ vào căn cô của bước 4 chứa hợp chất có công thức hóa học 1, tiếp theo là khuấy, nhiệt độ bên trong bình phản ứng được điều chỉnh nằm trong khoảng từ -15 °C đến 20 °C, và axit hoặc dung dịch hỗn hợp của nó với dung môi hữu cơ được cấp. Sau đó, muối axit có công thức hóa học 1-1 có thể được kết tinh bằng cách khuấy trong khoảng nhiệt độ đã điều chỉnh.

Axit hoặc dung dịch hỗn hợp của nó với dung môi hữu cơ được sử dụng để kết tinh muối axit có công thức hóa học 1-1 có thể là axit clohydric, axit glutamic, axit malonic, axit succinic, axit tartaric, axit oxalic, axit fumaric, axit phosphoric, axit metansulfonic, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hợp chất này; hoặc dung dịch hỗn hợp của nó với dung môi hữu cơ. Dung môi hữu cơ trong dung dịch hỗn hợp có thể là được chọn từ các dung môi hữu cơ nêu trên. Ví dụ, dung dịch hỗn hợp trong đó etyl axetat, dietyl ete, hoặc hỗn hợp của nó được sử dụng làm dung môi hữu cơ, và axit clohydric được hòa tan trong đó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2,0 M có thể được sử dụng để kết tinh muối axit có công thức hóa học 1-1.

Khoảng nhiệt độ -15 °C đến 20 °C cho việc kết tinh muối axit có công thức hóa học 1-1 được xác định có xét đến thực tế rằng hiệu suất về cơ bản không tăng khi nhiệt độ phản ứng nhỏ hơn -15 °C, và hiệu suất có thể giảm khi nhiệt độ phản ứng vượt quá 20 °C.

Ngoài ra, để kết tinh muối axit có công thức hóa học 1-1, axit hoặc dung dịch hỗn hợp của nó với dung môi hữu cơ được cấp và tiếp theo được khuấy trong ít nhất 1 giờ. Và, thời gian khuấy có thể được kiểm soát đến 12 giờ hoặc nhỏ hơn để ngăn ngừa sự kết tủa của các chất liên quan trong quá trình khuấy.

Trong bước 5, việc kết tinh muối axit có công thức hóa học 1-1 có thể được

thực hiện hai lần hoặc nhiều hơn.

Ví dụ, sau khi kết tinh muối axit có công thức hóa học 1-1, muối axit có công thức hóa học 1-1 được chiết sử dụng dung môi hữu cơ. Sau đó, axit hoặc dung dịch hỗn hợp của nó với dung môi hữu cơ được cấp và được khuấy trong ít nhất 4 giờ cho việc kết tinh lại muối axit có công thức hóa học 1-1. Trong bản mô tả này, việc khuấy có thể được thực hiện trong 12 giờ hoặc nhỏ hơn để ngăn ngừa sự kết tủa của các chất liên quan trong quá trình khuấy.

Việc kết tinh lại là để tinh chế, và dung môi hữu cơ như nhau; và axit như nhau hoặc dung dịch hỗn hợp của nó với dung môi hữu cơ như được sử dụng cho việc kết tinh có thể được sử dụng.

Ngoài ra, trong quá trình kết tinh lại, bazơ có thể được sử dụng bổ sung cho việc phân ly muối axit. Trong bản mô tả này, kali cacbonat, kali hydro cacbonat, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, natri metylat, kali butyrat, xesi cacbonat, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hợp chất này có thể được sử dụng làm bazơ cho việc phân ly muối axit. Cụ thể, natri hydro cacbonat có thể được sử dụng, và phương pháp sử dụng chất này có thể được tìm thấy trong tình trạng kỹ thuật đã biết.

Trong khi đó, sáng chế đề xuất được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị tổn thương dạ dày-ruột do bệnh loét đường dạ dày-ruột, bệnh viêm dạ dày, bệnh viêm thực quản trào ngược hoặc *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), chứa hợp chất có Công thức hóa học 1 hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh qua trung gian thụ thể 5 hoặc qua trung gian thụ thể axetylcholin kiểu muscarin chứa hợp chất có Công thức hóa học 1 hoặc muối được dụng của nó. Trong trường hợp này, các bệnh qua trung gian thụ thể 5 hoặc qua trung gian thụ thể axetylcholin kiểu muscarin có thể là bệnh trầm cảm, bệnh hưng trầm cảm, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh tự kỷ, loạn thần kinh ám ảnh-cưỡng chế, rối loạn lo âu, chứng đau nửa đầu, bệnh cao huyết áp, rối loạn ăn uống, hội chứng ruột kích thích (IBS), bệnh loét tiêu hóa, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh hen, hoặc chứng bàng quang tăng hoạt.

Dược phẩm có thể bao gồm chất mang dược dụng được sử dụng phổ biến như tá dược, chất gây rã, chất làm ngọt, chất làm trơn hoặc chất điều vị. Dược phẩm có thể

được bào chế thành chế phẩm để dùng qua đường miệng như viên nén, viên nang, bột, hạt, huyền phù, nhũ tương hoặc sirô; hoặc chế phẩm để dùng ngoài đường tiêu hóa như thuốc tiêm theo phương pháp thông thường. Chế phẩm có thể được bào chế thành các dạng khác nhau, ví dụ, ở dạng liều đơn hoặc dạng đa liều.

Dược phẩm có thể được dùng qua đường miệng hoặc không qua đường miệng. Dùng không qua đường miệng có thể bao gồm, ví dụ, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, dưới da, trực tràng, và tại chỗ. Dược phẩm có thể tốt hơn nếu được dùng qua đường miệng. Do đó, dược phẩm có thể được bào chế thành các dạng khác nhau như viên nén, viên nang, dung dịch nước hoặc huyền phù nước. Trong trường hợp của viên nén để dùng qua đường miệng, chất mang như lactoza hoặc tinh bột ngô và chất làm trơn như magie stearat có thể thường được thêm. Trong trường hợp của viên nang để dùng qua đường miệng, lactoza và/hoặc tinh bột ngô sấy có thể được sử dụng làm chất pha loãng. Khi huyền phù nước được yêu cầu để dùng qua đường miệng, hoạt chất có thể được kết hợp với nhũ tương và/hoặc huyền phù. Nếu cần, chất làm ngọt và/hoặc chất điều vị nhất định có thể được thêm. Để dùng qua đường trong cơ, trong màng bụng, dưới da và trong tĩnh mạch, dung dịch vô trùng của hoạt chất thường được điều chế, và độ pH của dung dịch cần được điều chỉnh và đệm một cách thích hợp. Để dùng qua đường trong tĩnh mạch, tổng nồng độ của chất tan cần được kiểm soát để tạo tính đẳng trương cho chế phẩm. Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng dung dịch nước chứa chất mang được dụng như nước muối có độ pH 7,4. Dung dịch này có thể được đưa vào dòng máu trong cơ của bệnh nhân bằng cách tiêm liều lớn tại chỗ.

Trong trường hợp này, dược phẩm có thể được dùng với lượng hữu hiệu trị liệu. Do đó, hợp chất có Công thức hóa học 1 hoặc muối được dụng của nó chứa trong dược phẩm có thể được dùng với lượng hữu hiệu nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 100 mg/kg/ngày cho bệnh nhân. Tất nhiên, liều có thể được thay đổi theo tuổi, thể trọng, độ nhạy cảm, triệu chứng của bệnh nhân hoặc hiệu nghiệm của hợp chất.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

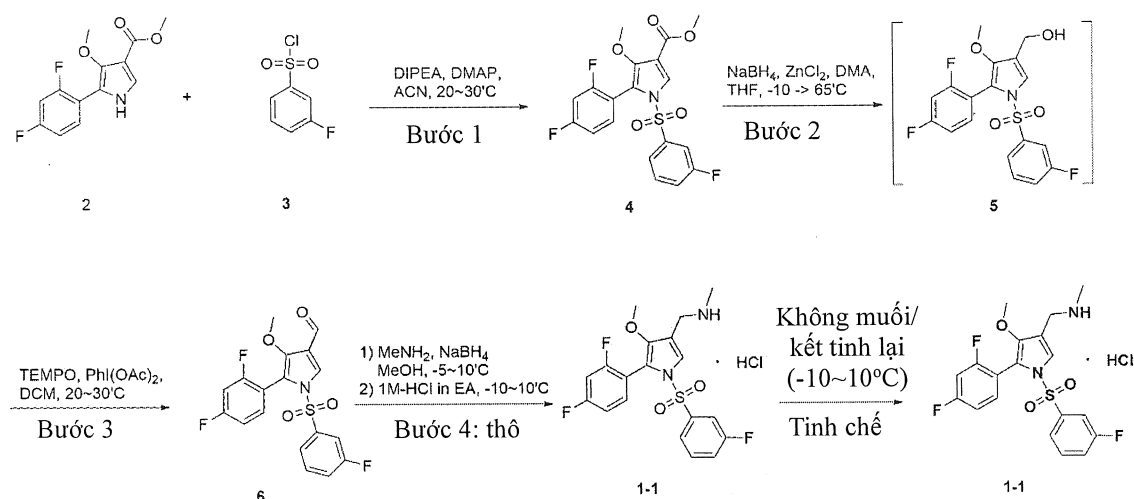
Như đã mô tả trên đây, phương án này của sáng chế hữu ích cho sản xuất hàng loạt trên quy mô công nghiệp dẫn xuất 4-metoxypyrol, do hiệu suất xử lý và năng suất được cải thiện, và việc sử dụng thuốc thử nguy hiểm và thuốc thử gây ô nhiễm môi trường tránh được.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ sau. Tuy nhiên, các ví dụ sau chỉ nhằm minh họa, và phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Việc phân tích hợp chất điều chế được trong các ví dụ sau được thực hiện như sau: phân tích phổ Cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được thực hiện trên quang phổ kế Bruker 400 MHz, dịch chuyển hóa học được phân tích bằng phần triệu (ppm), và sắc ký cột được thực hiện trên silicagel (Merck, 70-230 mesh) (W.C. Still, *J. Org. Chem.*, 1978 (43), 2923-2925).

Ví dụ 1



(Bước 1)

100,0 g methyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-carboxylat (Công thức hóa học 2), 9,2 g 4-(dimetylamin)-pyridin, 393,0 g axetonitril được thêm vào bình, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau khi làm lạnh nhiệt độ bên trong bình đến nằm trong khoảng từ 5 đến 10 °C, 80,1 g 3-flobenzensulfonyl clorua (Công thức hóa học 3) và 53,2 g N,N-diisopropyletylamin được thêm, và được khuấy ở nhiệt độ 20 đến 30 °C trong 2 giờ để hoàn thành phản ứng.

Tiếp theo, 500,0 g nước tinh sạch và 451,0 g axit etyl axetic được thêm, được khuấy trong 10 phút, và được để yên trong 10 phút. Sau đó, lớp nước được loại bỏ.

Sau đó, 500,0 g nước tinh sạch được thêm vào lớp hữu cơ, và dung dịch nước

axit clohydric 1N được thêm từ từ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C để điều chỉnh độ pH đến nằm trong khoảng từ 3,5 đến 5,0, tiếp theo là khuấy trong 10 phút và được để yên trong 10 phút. Tiếp theo, lớp nước thu được được loại bỏ.

Tiếp theo, lớp hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 55 °C, và 158,4 g metanol được thêm ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C, tiếp theo là khuấy trong 10 phút. Tiếp theo, lớp hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 55 °C, và 396,0 g metanol được thêm ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C, tiếp theo là khuấy trong 1 giờ. Trong khi duy trì nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C, 300,0 g nước tinh sạch được thêm trong 20 phút và được khuấy trong 1 giờ. Tinh thể tạo ra theo cách này được lọc trong điều kiện áp suất giảm, và phần lọc được rửa bằng 200,0 g nước tinh sạch.

Phần lọc rửa theo cách này được đặt vào máy sấy, và tiếp theo được làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 45 °C trong 12 giờ hoặc lớn hơn để thu 154,4 g hợp chất có Công thức hóa học 4 (hiệu suất: 97,0%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): 7,98 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (q, 1H), 7,67 (q, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (s, 3H)

(Bước 2)

100,0 g hợp chất có Công thức hóa học 4 thu được trong bước 1 và 444,5 g tetrahydrofuran được thêm vào bình mới, được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C trong 10 phút, và tiếp theo được làm lạnh đến nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ -10 đến -5 °C. Sau khi 32,1 g kẽm clorua được thêm vào dung dịch thu được trong 5 phút và được khuấy trong 10 phút, 28,5 g N,N-dimetylanilin được thêm, tiếp theo là khuấy.

Sau đó, 8,9 g natri bohydrua được chia thành ba phần và được thêm trong 5 phút ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ -10 đến 0 °C, tiếp theo là khuấy trong 10 phút ba lần.

Tiếp theo, phản ứng được hoàn thành bằng cách khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 60 đến 65 °C, và nhiệt độ nội được làm lạnh đến nằm trong

khoảng từ 0 đến 5 °C. Trong phản ứng này, hợp chất có công thức hóa học 5 được tạo ra.

Sau đó, 200,0 g nước tinh sạch được thêm từ từ ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 0 đến 15 °C, và 451,0 g etyl axetat được thêm ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C. Sau đó, 87,2 g dung dịch nước axit clohydric 6N được thêm từ từ, được khuấy trong 30 phút, và được để yên trong 10 phút (nhiệt độ nội được duy trì ở 20 đến 30 °C), tiếp theo là loại bỏ lớp nước bằng cách tách lớp. Tiếp theo, lớp hữu cơ được rửa bằng 300,0 g nước tinh sạch và 10,9 g dung dịch nước axit clohydric 6N (nhiệt độ nội được duy trì nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C, và lặp hai lần), tiếp theo là loại bỏ lớp nước bằng cách tách lớp. Sau đó, 50,0 g magie sulfat được thêm vào lớp hữu cơ, được khuấy trong 10 phút, được lọc trong điều kiện áp suất giảm, và phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 55 °C. Tiếp theo, 265,3 g metylen clorua được thêm, được khuấy trong 10 phút, và tiếp theo được cô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 55 °C.

(Bước 3)

6,9 g (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl, 86,1 g (diacetoxiiodo)benzen, và 1,171,1 g diclometan được thêm vào căn cô của bước 2, và phản ứng được hoàn thành bằng cách khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C, tiếp theo là thêm 882,8 g nước tinh sạch. Sau đó, 679,7 g dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (61,8 g natri hydro cacbonat, 617,9 g nước tinh sạch) được thêm từ từ, được khuấy trong 10 phút, và được để yên trong 10 phút, tiếp theo là loại bỏ lớp nước sau khi tách lớp. 17,7 g magie sulfat được thêm vào lớp hữu cơ, được khuấy trong 10 phút, và tiếp theo được lọc trong điều kiện áp suất giảm.

Tiếp theo, sau khi cô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 38 đến 42 °C, 513,6 g dung dịch nước etanol (390,0 g etanol, 123,6 g nước tinh sạch) được thêm vào đó, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C trong 1 giờ để kết tinh.

Tinh thể thu được được lọc trong điều kiện áp suất giảm, và phần lọc được rửa bằng 174,3 g dung dịch nước etanol (132,3 g etanol, 41,9 g nước tinh sạch). Phần lọc đã rửa được đặt vào máy sấy và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong

khoảng từ 40 đến 45 °C trong 12 giờ hoặc lớn hơn để thu 83,9 g hợp chất có Công thức hóa học 6 (hiệu suất: 90,0%).

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): 9,89 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (q, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,63 (s, 3H)

(Bước 4)

100,0 g hợp chất có Công thức hóa học 6 thu được trong bước 3, 396,0 g metanol, và 48,5 g metylamin (9,8 M trong metanol) được thêm vào bình mới, và được khuấy trong 30 phút trong khi điều chỉnh nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C.

Sau đó, nhiệt độ nội được làm lạnh đến nằm trong khoảng từ -5 đến 0 °C, và 4,8 g natri bohydrua thêm từng phần ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến 10 °C, tiếp theo là khuấy ở -5 đến 10 °C trong 30 phút để hoàn thành phản ứng.

Sau khi kết thúc phản ứng, 1.000 g nước tinh sạch được thêm từ từ trong khi duy trì ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 10 đến 15 °C, và 902,0 g etyl axetat được thêm. Tiếp theo, độ pH được điều chỉnh đến 6,7 đến 7,3 sử dụng dung dịch nước axit clohydric 6N trong khi duy trì nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 10 đến 15 °C.

Tiếp theo, sau khi khuấy trong 10 phút, hỗn hợp được để yên trong 30 phút để tách các lớp, và lớp hữu cơ được bảo quản. 451,0 g etyl axetat được thêm vào lớp nước thu được, được khuấy trong 10 phút, và tiếp theo được để yên trong 10 phút. Sau đó, tách lớp được thực hiện, và lớp hữu cơ được kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó, và quá trình chiết lại như nhau được thực hiện lại.

Tiếp theo, 600,0 g dung dịch nước natri clorua (100,0 g natri clorua, 500,0 g nước tinh sạch) được thêm vào lớp hữu cơ đã kết hợp, được khuấy trong 10 phút, và được để yên trong 10 phút để tách các lớp, tiếp theo là loại bỏ lớp nước.

100,0 g magie sulfat được thêm vào lớp hữu cơ, được khuấy trong 10 phút trong khi duy trì ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 10 đến 15 °C, và tiếp theo được lọc trong điều kiện áp suất giảm. Phần lọc được rửa bằng 270,6 g etyl axetat, và phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 38 đến 42 °C.

(Bước 5)

90,2 g etyl axetat được thêm vào căn cô, được khuấy cho đến khi trạng thái tương đối đồng nhất, và 460,5 g dung dịch axit clohydric, etyl axetat 1,0M được thêm từ từ ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ -5 đến 5 °C. Tiếp theo, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5 °C trong 12 giờ để kết tinh hợp chất có Công thức hóa học 1-1.

Tinh thể thu được được lọc trong điều kiện áp suất giảm, và phần lọc được rửa bằng 90,2 g etyl axetat. 815,4 g phần lọc và etyl axetat được thêm vào bình mới, được làm lạnh đến nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 0 đến 15 °C, và được khuấy trong 10 phút. Sau đó, 976,3 g dung dịch nước natri hydro cacbonat (72,3 g natri hydro cacbonat, 904,0 g nước tinh sạch) được thêm ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 10 đến 15 °C, được khuấy trong 10 phút, và được để yên trong 30 phút để tách các lớp, tiếp theo là bảo quản lớp hữu cơ.

407,7 g etyl axetat được thêm vào lớp nước, được khuấy trong 10 phút, và được để yên trong 10 phút để tách các lớp. Lớp hữu cơ được kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó, và lớp nước được chiết lại lần nữa bằng quy trình giống nhau và được kết hợp với lớp hữu cơ.

90,4 g magie sulfat được thêm vào lớp hữu cơ, được khuấy ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 10 đến 15 °C trong 10 phút, và tiếp theo được lọc trong điều kiện áp suất giảm. Phần lọc được rửa bằng 244,6 g etyl axetat, và phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 38 đến 42 °C.

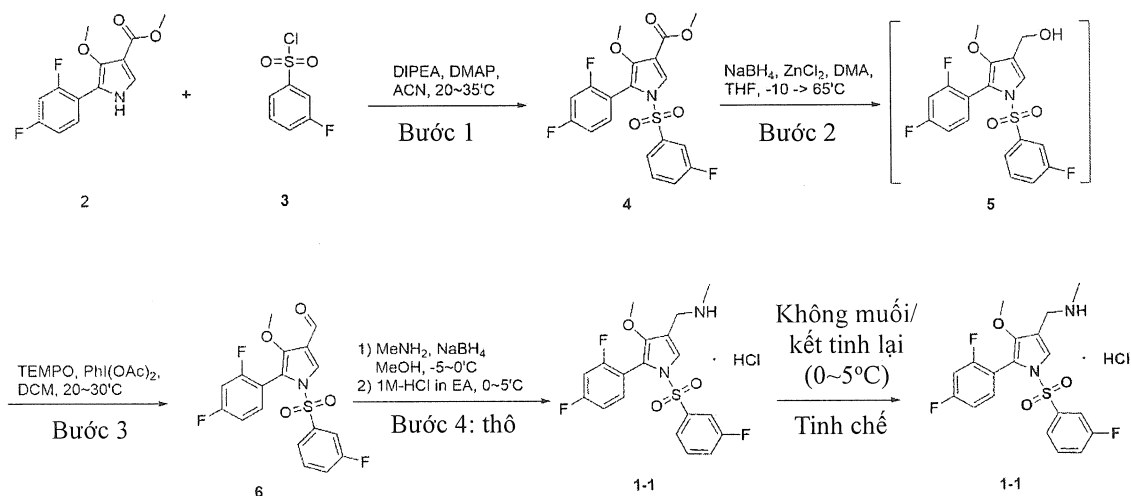
Sau khi 81,5 g etyl axetat được thêm vào căn cô và được khuấy, 368,4 g dung dịch axit clohydric, etyl axetat 1,0M được thêm từ từ ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ -5 đến 5 °C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5 °C trong 12 giờ để kết tinh lại.

Tinh thể thu được được lọc trong điều kiện áp suất giảm, và phần lọc được rửa bằng 81,5 g etyl axetat. Phần lọc thu được được đặt vào máy sấy, được làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C trong 12 giờ, và tiếp tục được làm khô trong 6 giờ bằng cách gia nhiệt đến nằm trong khoảng từ 38 đến 42 °C để thu 90,7 g hợp chất có Công thức hóa học 1-1 (hiệu suất: 80,2%).

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): 7,69(s, 1H), 7,58-7,53(m, 1H), 7,45(t, 1H),

7,30(d, 1H), 7,20-7,15(m, 2H), 7,02-6,94(m, 2H), 4,07(d, 2H), 3,46(s, 3H), 2,71(s, 3H)

Ví dụ 2



(Bước 1)

100,0 g metyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-carboxylat (Công thức hóa học 2), 9,2 g 4-(dimetylamino)-pyridin, 393,0 g axetonitril được thêm vào bình, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau khi làm lạnh nhiệt độ bên trong bình đến nằm trong khoảng từ 5 đến 10 °C, 80,1 g 3-flobenzensulfonyl clorua (Công thức hóa học 3) và 53,2 g N,N-diisopropyletylamin được thêm, và được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 35 °C trong 2 giờ để hoàn thành phản ứng.

Tiếp theo, 500,0 g nước tinh sạch và 451,0 g axit etyl axetic được thêm, được khuấy trong 10 phút, và được để yên trong 10 phút. Sau đó, lớp nước được loại bỏ.

Sau đó, 500,0 g nước tinh sạch được thêm vào lớp hữu cơ, và dung dịch nước axit clohydric 1N được thêm từ từ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C để điều chỉnh độ pH đến nằm trong khoảng từ 3,5 đến 5,0, tiếp theo là khuấy trong 10 phút và được để yên trong 10 phút. Tiếp theo, lớp nước thu được được loại bỏ.

Tiếp theo, lớp hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 55 °C, và 158,4 g metanol được thêm ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C, tiếp theo là khuấy trong 10 phút. Tiếp theo, lớp hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 55 °C, và 396,0 g metanol được thêm ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C, tiếp theo là khuấy trong 1 giờ. Trong khi duy trì nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C,

300,0 g nước tinh sạch được thêm trong 20 phút và được khuấy trong 1 giờ. Tinh thể tạo ra theo cách này được lọc trong điều kiện áp suất giảm, và phân lọc được rửa bằng 200,0 g nước tinh sạch.

Phân lọc rửa theo cách này được đặt vào máy sấy, và tiếp theo được làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60 °C trong 12 giờ hoặc lớn hơn để thu 154,4 g hợp chất có Công thức hóa học 4 (hiệu suất: 97,0%).

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): 7,98 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (q, 1H), 7,67 (q, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (s, 3H)

(Bước 2)

100,0 g hợp chất có Công thức hóa học 4 thu được trong bước 1 và 444,5 g tetrahydrofuran được thêm vào bình mới, được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C trong 10 phút, và tiếp theo được làm lạnh đến nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ -10 đến 0 °C. Sau khi 32,1 g kẽm clorua được thêm vào dung dịch thu được trong 5 phút và được khuấy trong 10 phút, 28,5 g N,N-dimetylanilin được thêm, tiếp theo là khuấy.

Sau đó, 8,9 g natri bohydrua được chia thành ba phần và được thêm trong 5 phút ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ -10 đến 0 °C, tiếp theo là khuấy trong 10 phút ba lần.

Tiếp theo, phản ứng được hoàn thành bằng cách khuấy trong 20 giờ ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 55 đến 65 °C, và nhiệt độ nội được làm lạnh đến -5 đến 0 °C. Trong phản ứng này, hợp chất có công thức hóa học 5 được tạo ra.

Sau đó, 200,0 g nước tinh sạch được thêm từ từ ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 0 đến 25 °C, và 451,0 g etyl axetat được thêm ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 20 đến 25 °C. Sau đó, 87,2 g dung dịch nước axit clohydric 6N được thêm từ từ, được khuấy trong 30 phút, và được để yên trong 10 phút (nhiệt độ nội được duy trì nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C), tiếp theo là loại bỏ lớp nước bằng cách tách lớp. Tiếp theo, lớp hữu cơ được rửa bằng 300,0 g nước tinh sạch và 10,9 g dung dịch nước axit clohydric 6N (nhiệt độ nội được duy trì nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C, và lặp hai lần), tiếp theo là loại bỏ lớp nước bằng cách tách lớp. Sau đó, 50,0 g magie sulfat

được thêm vào lớp hữu cơ, được khuấy trong 10 phút, được lọc trong điều kiện áp suất giảm, và phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 55 °C. Tiếp theo, 265,3 g metylen clorua được thêm, được khuấy trong 10 phút, và tiếp theo được cô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 55 °C.

(Bước 3)

6,9 g (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl, 86,1 g (diacetoxymethyl)benzen, và 1,171,1 g diclometan được thêm vào cặn cô của bước 2, và phản ứng được hoàn thành bằng cách khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C, tiếp theo là thêm 882,8 g nước tinh sạch. Sau đó, 679,7 g dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (61,8 g natri hydro cacbonat, 617,9 g nước tinh sạch) được thêm từ từ, được khuấy trong 10 phút, và được để yên trong 10 phút, tiếp theo là loại bỏ lớp nước sau khi tách lớp. 17,7 g magie sulfat được thêm vào lớp hữu cơ, được khuấy trong 10 phút, và tiếp theo được lọc trong điều kiện áp suất giảm.

Tiếp theo, sau khi cô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 38 đến 42 °C, 513,6 g dung dịch nước etanol (390,0 g etanol, 123,6 g nước tinh sạch) được thêm vào đó, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C trong 1 giờ để kết tinh.

Tinh thể thu được được lọc trong điều kiện áp suất giảm, và phần lọc được rửa bằng 174,3 g dung dịch nước etanol (132,3 g etanol, 41,9 g nước tinh sạch). Phần lọc đã rửa được đặt vào máy sấy và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 50 °C trong 12 giờ hoặc lớn hơn để thu 83,9 g hợp chất có Công thức hóa học 6 (hiệu suất: 90,0%).

¹H-NMR (500 MHz, MeOD): 9,89 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (q, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,63 (s, 3H)

(Bước 4)

100,0 g hợp chất có Công thức hóa học 6 thu được trong bước 3, 396,0 g metanol, và 48,5 g metylamin (9,8 M trong metanol) được thêm vào bình mới, và được khuấy trong 30 phút trong khi điều chỉnh nhiệt độ nội đến nằm trong khoảng từ

10 đến 15 °C.

Sau đó, nhiệt độ nội được làm lạnh đến nằm trong khoảng từ -10 đến -5 °C, và 4,8 g natri bohuydra thêm từng phần ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10 đến -5 °C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến 0 °C trong 30 phút.

Sau đó, 1.000 g nước tinh sạch được thêm từ từ trong khi duy trì ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ -5 đến 15 °C, và 902,0 g etyl axetat được thêm. Tiếp theo, độ pH được điều chỉnh đến 6,7 đến 7,3 sử dụng dung dịch nước axit clohydric 6N trong khi duy trì nhiệt độ nội ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 20 °C.

Tiếp theo, sau khi khuấy trong 10 phút, hỗn hợp được để yên trong 30 phút để tách các lớp, và lớp hữu cơ được bảo quản. 451,0 g etyl axetat được thêm vào lớp nước thu được, được khuấy trong 10 phút, và tiếp theo được để yên trong 10 phút. Sau đó, tách lớp được thực hiện, và lớp hữu cơ được kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó, và quá trình chiết lại giống nhau được thực hiện lại.

Tiếp theo, 600,0 g dung dịch nước natri clorua (100,0 g natri clorua, 500,0 g nước tinh sạch) được thêm vào lớp hữu cơ đã kết hợp, được khuấy trong 10 phút, và được để yên trong 10 phút để tách các lớp, tiếp theo là loại bỏ lớp nước.

100,0 g magie sulfat được thêm vào lớp hữu cơ, được khuấy trong 10 phút trong khi duy trì ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 20 đến 30 °C, và tiếp theo được lọc trong điều kiện áp suất giảm. Phần lọc được rửa bằng 270,6 g etyl axetat, và phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 38 đến 42 °C.

(Bước 5)

90,2 g etyl axetat được thêm vào cặn cô, được khuấy cho đến khi trạng thái tương đối đồng nhất, và 460,5 g dung dịch axit clohydric, etyl axetat 1,0M được thêm kế tiếp ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 0 đến 5 °C. Tiếp theo, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5 °C trong 1 giờ hoặc lớn hơn để kết tinh hợp chất có Công thức hóa học 1-1.

Tinh thể thu được được lọc trong điều kiện áp suất giảm, và phần lọc được rửa bằng 90,2 g etyl axetat. 815,4 g phần lọc và etyl axetat được thêm vào bình mới, được làm lạnh đến nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 10 đến 20 °C, và được khuấy trong 10 phút. Sau đó, 976,3 g dung dịch nước natri hydro cacbonat (72,3 g natri hydro

cacbonat, 904,0 g nước tinh sạch) được thêm ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 10 đến 20 °C, được khuấy trong 10 phút, và được để yên trong 30 phút để tách các lớp, tiếp theo là bảo quản lớp hữu cơ.

407,7 g etyl axetat được thêm vào lớp nước, được khuấy trong 10 phút, và được để yên trong 10 phút để tách các lớp. Lớp hữu cơ được kết hợp với lớp hữu cơ thu được trước đó, và lớp nước được chiết lại lần nữa bằng quy trình giống nhau và được kết hợp với lớp hữu cơ.

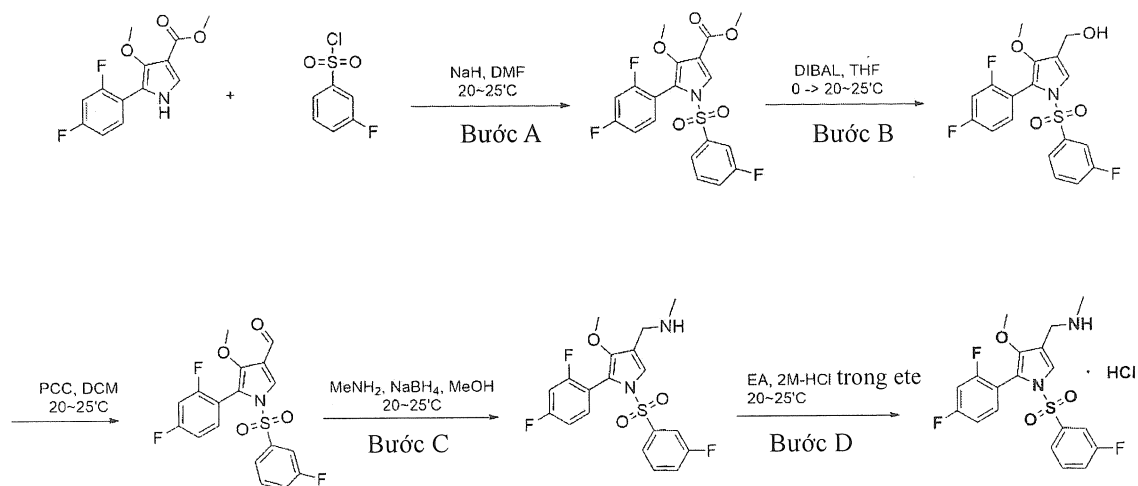
90,4 g magie sulfat được thêm vào lớp hữu cơ, được khuấy ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 20 đến 25 °C trong 10 phút, và tiếp theo được lọc trong điều kiện áp suất giảm. Phần lọc được rửa bằng 244,6 g etyl axetat, và phần lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 38 đến 42 °C.

Sau khi 81,5 g etyl axetat được thêm vào cặn cô và được khuấy, 368,4 g dung dịch axit clohydric, etyl axetat 1,0M được thêm kế tiếp ở nhiệt độ nội nằm trong khoảng từ 0 đến 5 °C, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5 °C trong 4 giờ hoặc lớn hơn để kết tinh lại.

Tinh thể thu được được lọc trong điều kiện áp suất giảm, và phần lọc được rửa bằng 81,5 g etyl axetat. Phần lọc thu được được đặt vào máy sấy, được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 20 đến 30 °C trong 12 giờ, và tiếp tục được làm khô trong 6 giờ bằng cách gia nhiệt đến nằm trong khoảng từ 38 đến 42 °C để thu 90,7 g hợp chất có Công thức hóa học 1-1 (hiệu suất: 80,2%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): 7,69(s, 1H), 7,58-7,53(m, 1H), 7,45(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,20-7,15(m, 2H), 7,02-6,94(m, 2H), 4,07(d, 2H), 3,46(s, 3H), 2,71(s, 3H)

Ví dụ so sánh



(Bước A) Điều chế methyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carboxylat

Metyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-carboxylat (18,0 g, 67,4 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (335,0 ml). Natri hydrua (60%, phân tán trong parafin lỏng, 4,0 g, 101,0 mmol) được thêm vào dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. 3-flobenzensulfonyl clorua (13,37 ml, 101,0 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo là quá trình chiết bằng etyl axetat. Phần chiết thu được được làm khô bằng magie sulfat khan, và tiếp theo được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1: 4(v/v)) để điều chế 26,1 g hợp chất nêu ở đề mục này (Hiệu suất: 91,1%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,98 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (q, 1H), 7,67 (q, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (s, 3H)

(Bước B) Điều chế 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carbaaldehyt

Metyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carboxylat (26,0 g, 61,1 mmol) điều chế được trong bước A được hòa tan trong tetrahydrofuran (300,0 ml). Diisobutylnhôm hydrua (dung dịch tetrahydrofuran 1,0 M, 183,4 ml, 183,4 mmol) được thêm vào dung dịch thu được ở 0 °C, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, nó được trung hòa bằng dung dịch axit

clohydric 1N và được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết thu được được làm khô bằng magie sulfat khan, và tiếp theo được cô trong điều kiện áp suất giảm.

Sau khi hòa tan cặn thu được trong diclometan (300,0 ml), xelit (26,0 g) và pyridini clocromat (39,5 g, 183,4 mmol) được thêm vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, được lọc để loại bỏ chất rắn, và phần lọc thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1: 2(v/v)) để điều chế 17,2 g hợp chất nêu ở đề mục này (Hiệu suất: 70,9%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 9,89 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (q, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,63 (s, 3H)

(Bước C) Điều chế 1-(5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin

5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carbaaldehit (17,0 g, 43,0 mmol) điều chế được trong bước B được hòa tan trong metanol (430,0 ml). Metylammin (dung dịch metanol 9,8 M, 87,8 ml, 860,0 mmol) được thêm vào dung dịch thu được, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Natri bohýdrua (16,3 g, 430,0 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo là quá trình chiết bằng etyl axetat. Phần chiết thu được được làm khô bằng magie sulfat khan, và tiếp theo được cô trong điều kiện áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1: 2(v/v)) để điều chế 15,2 g hợp chất nêu ở đề mục này (Hiệu suất: 86,1%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,39-7,35 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,15 (q, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 3,60 (d, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,45 (s, 3H)

(Bước D) Điều chế 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin hydroclorua

Sau khi hòa tan 1-(5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin (15,0 g, 36,6 mmol) điều chế được trong bước C trong etyl axetat (36,6 ml), dung dịch axit clohydric (dung dịch dietyl ete 2,0 M, 36,6

ml, 73,1 mmol) được thêm vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, được lọc, và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để điều chế 15,1 g hợp chất nêu ở đề mục này (Hiệu suất: 92,5%).

Trọng lượng phân tử 446,87

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): 7,69(s, 1H), 7,58-7,53(m, 1H), 7,45(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,20-7,15(m, 2H), 7,02-6,94(m, 2H), 4,07(d, 2H), 3,46(s, 3H), 2,71(s, 3H)

So sánh Ví dụ và Ví dụ so sánh

Năng suất, chất lượng, ví dụ, của dẫn xuất 4-metoxypyrol thu được theo các phương pháp sản xuất tương ứng của Ví dụ và Ví dụ so sánh được đánh giá như sau, và được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây.

Sản lượng của dẫn xuất 4-metoxypyrol: Nó được tính bằng cách thay trọng lượng của dẫn xuất 4-metoxypyrol (Công thức hóa học 1) thu hồi được sau khi kết thúc phản ứng và trọng lượng của methyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxypyrol-3-carboxylat (Công thức hóa học 2) trước khi phản ứng vào Công thức 1 sau.

[Công thức 1]

Sản lượng của dẫn xuất 4-metoxypyrol (%) = $100\% \times \{\text{số mol dẫn xuất 4-metoxypyrol (Công thức hóa học 1) thu hồi được sau khi hoàn thành phản ứng}\} / \{\text{số mol methyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxypyrol-3-carboxylat (Công thức hóa học 2) trước phản ứng}\}$

Độ tinh khiết của dẫn xuất 4-metoxypyrol và hàm lượng của chất liên quan B:

Độ tinh khiết của dẫn xuất 4-metoxypyrol (Công thức hóa học 1) thu hồi được sau khi kết thúc phản ứng và hàm lượng của chất liên quan B được đo sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC, nhà sản xuất: Waters, hệ thống e2695).

Trong bản mô tả này, chất liên quan B là 1-(5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxypyrol-3-yl)-N-metylmethanamin.

Bảng 1

	Ví dụ so sánh	Ví dụ 1	Ví dụ 2
Năng suất	51,4%	70,0 %	70,0 %
Chất lượng	Độ tinh khiết 99,5% hoặc lớn hơn	Độ tinh khiết 99,5% hoặc lớn hơn	Độ tinh khiết 99,5% hoặc lớn hơn
	Chất liên quan B 0,05% hoặc nhỏ hơn	Chất liên quan B 0,23~0,26%	Chất liên quan B 0,05% hoặc nhỏ hơn

Tham chiếu đến Bảng 1, xác nhận được rằng Ví dụ không những cải thiện hiệu suất xử lý so với Ví dụ so sánh, mà còn cải thiện năng suất khoảng 1,4 lần so với Ví dụ so sánh.

Khi sản xuất dẫn xuất 4-metoxypyrol có Công thức hóa học 1 sử dụng thiết bị phản ứng 5 tấn theo Ví dụ 1 và 2, có thể sản xuất 167 kg, và do đó suy ra rằng sản lượng tăng khoảng ba lần so với Ví dụ so sánh có khả năng sản xuất 56 kg.

Ngoài ra, theo Ví dụ 1 và 2, sản xuất hàng loạt trên quy mô công nghiệp là khả thi nhờ quy trình kết tinh từng bước một, và cho rằng chi phí nguyên vật liệu cho mỗi kg có thể giảm xuống khoảng 7 lần so với Ví dụ so sánh.

Cụ thể, trong Ví dụ và Ví dụ so sánh, nguyên liệu giống nhau (tức là, hợp chất có Công thức hóa học 4) được sử dụng, và vật liệu cuối giống nhau (tức là, dẫn xuất 4-metoxypyrol có Công thức hóa học 1) được điều chế bằng cách thực hiện phản ứng theo bốn bước thích hợp.

Tuy nhiên, khác biệt chính giữa Ví dụ và Ví dụ so sánh nằm ở loại chất khử được sử dụng trong bước 2 của phản ứng 4 bước, và bất kể các bước 2 và 3 được thiết lập in-situ.

Cụ thể, khi các Ví dụ trên đây sử dụng cụ thể natri bohydrua làm chất khử trong bước 2, và (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl làm chất oxy hóa trong bước 3, việc sử dụng thuốc thử nguy hiểm và thuốc thử gây ô nhiễm môi trường có thể tránh được. Ngoài ra, cơ cấu quy trình có thể được cải thiện bằng cách thiết lập bước 3 in-

situ sử dụng cạn cô của bước 2 nguyên trạng.

Mặt khác, Ví dụ so sánh trên đây sử dụng diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL) mà là thuốc thử nguy hiểm và pyridini cloromat mà là thuốc thử gây ô nhiễm môi trường làm chất khử trong bước B tương ứng với bước 2 của Ví dụ. Vì các thuốc thử này không dễ loại bỏ, việc tinh chế được thực hiện qua cột silica, và quy trình không thể được thiết lập in-situ.

Ngoài ra, Ví dụ so sánh trên đây sử dụng natri hydrua mà là thuốc thử nguy hiểm trong bước A tương ứng với bước 1 của Ví dụ. Mặt khác, Ví dụ trên đây còn có ưu điểm là không sử dụng vật liệu như vậy.

Do đó, Ví dụ trên đây có ý nghĩa ở chỗ chúng hữu ích cho sản xuất hàng loạt trên quy mô công nghiệp dẫn xuất 4-metoxypyrol, do hiệu suất xử lý và sản lượng của vật liệu cuối được cải thiện so với Ví dụ so sánh, và việc sử dụng thuốc thử nguy hiểm và thuốc thử gây ô nhiễm môi trường tránh được.

Trong khi đó, Ví dụ trên đây chỉ là ví dụ về phương án được mô tả trên đây, và chúng có thể kiểm soát chất lượng trong khi cải thiện sản lượng của vật liệu cuối và hiệu suất xử lý.

Trong Ví dụ 2 trên đây, vật liệu cuối có hàm lượng các chất liên quan thấp hơn so với Ví dụ 1 là thu được. Điều này được suy ra từ kết quả của các quá trình sau: nhiệt độ phản ứng và nhiệt độ sấy được gia tăng để thu vật liệu có độ ẩm thấp hơn (tức là, hợp chất có Công thức hóa học 4) trong bước 1; nhiệt độ khuấy giảm và thời gian khuấy gia tăng sau khi thêm metylamin để hòa tan hoàn toàn trong bước 4; và phản ứng nhanh chóng được hoàn thành trong khi nâng nhiệt độ đầu vào của dung dịch axit clohydric, etyl axetat 1,0M và nhiệt độ khuấy trong bước 5.

Bằng cách tham chiếu đến các ví dụ này, có thể kiểm soát được chất lượng trong khi cải thiện sản lượng của vật liệu cuối và hiệu suất xử lý bằng cách điều chỉnh nhiệt độ xử lý và thời gian của mỗi bước trong giới hạn của phương án được mô tả trên đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp sản xuất dẫn xuất 4-metoxypyrol, phương pháp này bao gồm:

1) bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 4 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 2 phản ứng với hợp chất có công thức hóa học 3;

2) bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 5 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 4 phản ứng với natri bohydrua;

3) bước điều chế hợp chất có công thức hóa học 6 bằng cách cho hợp chất có công thức hóa học 5 phản ứng với chất oxy hóa; và

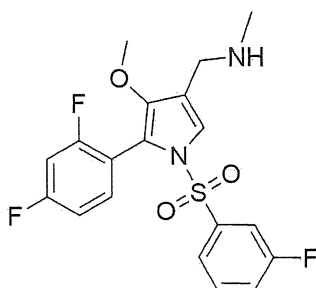
4) bước cho hợp chất có công thức hóa học 6 phản ứng với metylamin tạo ra hợp chất trung gian, và chuyển hóa hợp chất trung gian này thành hợp chất có công thức hóa học 1 bằng cách thêm chất khử; và

trong đó bước 1 được thực hiện với sự có mặt của N,N-diisopropyletylamin và 4-(dimetylamino)-pyridin;

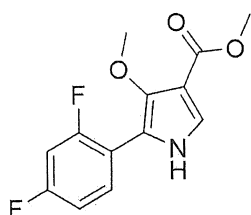
trong đó bước 2 được thực hiện với sự có mặt của kẽm clorua và dimetylanilin; và

trong đó sự oxy hóa của bước 3 được thực hiện với sự có mặt của hỗn hợp gồm (diacetoxiiodo)benzen và (2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oxyl,

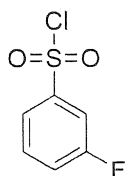
[Công thức hóa học 1]



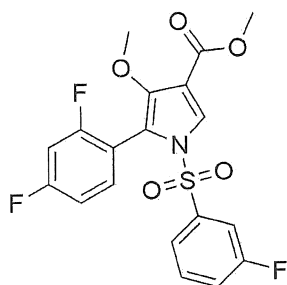
[Công thức hóa học 2]



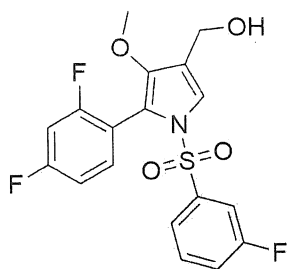
[Công thức hóa học 3]



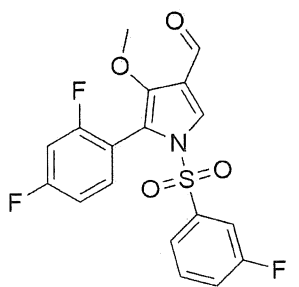
[Công thức hóa học 4]



[Công thức hóa học 5]



[Công thức hóa học 6]



2. Phương pháp sản xuất theo điểm 1,

trong đó tỷ số mol của hợp chất có công thức hóa học 2 và hợp chất có công thức hóa học 3 nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10 trong bước 1.

3. Phương pháp sản xuất theo điểm 1,

trong đó dung môi phản ứng của bước 1 là axetonitril, tetrahydrofuran, metylen clorua, metanol, etanol, propanol, iso-propanol, butanol, tert-butanol, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hợp chất này.

4. Phương pháp sản xuất theo điểm 1,

trong đó nhiệt độ phản ứng trong bước 1 nằm trong khoảng từ 10 đến 35 °C.

5. Phương pháp sản xuất theo điểm 1,

trong đó kẽm clorua và dimetylanilin được trộn để thỏa mãn tỷ số mol của hợp chất có công thức hóa học 4 và kẽm clorua nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, và tỷ số mol của hợp chất có công thức hóa học 4 và dimetylanilin nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10 đồng thời, và tiếp theo được sử dụng trong phản ứng của bước 2.

6. Phương pháp sản xuất theo điểm 1,

trong đó dung môi phản ứng của bước 2 là dimetylaxetamit, tetrahydrofuran, dimetyl sulfoxit, toluen, metanol, etanol, diclometan, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hợp chất này.

7. Phương pháp sản xuất theo điểm 1,

trong đó nhiệt độ phản ứng trong bước 2 nằm trong khoảng từ -15 đến 80 °C.

8. Phương pháp sản xuất theo điểm 1,

(diacetoxiiodo)benzen và (2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oxyl được trộn để thỏa mãn tỷ số mol của hợp chất có công thức hóa học 5 và (diacetoxiiodo)benzen nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, và tỷ số mol của hợp chất có công thức hóa học 5 và (2,2,6,6-tetrametylpiperidin-1-yl)oxyl nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10 một cách đồng thời.

9. Phương pháp sản xuất theo điểm 1,

trong đó dung môi phản ứng của bước 3 là diclometan, dicloetan, axetonitril, etyl axetat, metanol, toluen, dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hợp chất này.

10. Phương pháp sản xuất theo điểm 1,

trong đó nhiệt độ phản ứng trong bước 3 nằm trong khoảng từ 10 đến 40 °C.

11. Phương pháp sản xuất theo điểm 1,

trong đó dung môi phản ứng của bước 4 là metanol, etanol, isopropanol, diclometan, dicloetan, tetrahydrofuran, etyl axetat, dimetyl ete, axetonitril, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hợp chất này.

12. Phương pháp sản xuất theo điểm 1,

trong đó phản ứng của hợp chất có công thức hóa học 6 và metylamin được thực hiện ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 10 đến 30 °C trong bước 4.

13. Phương pháp sản xuất theo điểm 1,

trong đó chất khử của bước 4 là natri bohydrua, natri xyanobohydrua, natri triaxetoxibohydrua, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn hợp chất này.

14. Phương pháp sản xuất theo điểm 1,

trong đó phản ứng của chất khử và hợp chất trung gian được thực hiện ở nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -5 đến 10 °C trong bước 4.

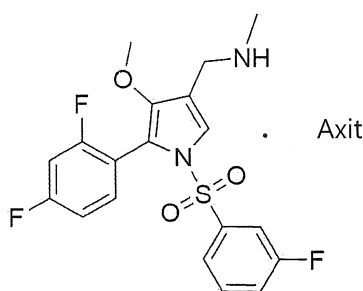
15. Phương pháp sản xuất theo điểm 1,

trong đó tỷ số mol của hợp chất có công thức hóa học 6 và metylamin nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10, và tỷ số mol của hợp chất có công thức hóa học 6 và chất khử nằm trong khoảng từ 10:1 đến 1:10 trong bước 4.

16. Phương pháp sản xuất theo điểm 1, còn bao gồm:

bước điều chế muối axit có công thức hóa học 1-1 bằng cách thêm axit vào hợp chất có công thức hóa học 1, sau bước 4:

[Công thức hóa học 1-1]



17. Phương pháp sản xuất theo điểm 16,

trong đó bước sau bước 4 bao gồm bước kết tinh muối axit có công thức hóa học 1-1 bằng cách cấp dung môi hữu cơ vào hợp chất có công thức hóa học 1 và tiếp theo cấp axit hoặc dung dịch hỗn hợp của nó với dung môi hữu cơ.

18. Phương pháp sản xuất theo điểm 17,

trong đó nhiệt độ kết tinh nằm trong khoảng từ -15 đến 20 °C.