



(12) **BẢN MÔ TẢ GIẢI PHÁP HỮU ÍCH THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN
GIẢI PHÁP HỮU ÍCH**

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

(11)



2-0002640

(51)⁷ **C07D 263/32**

(13) **Y**

(21) 2-2019-00494

(22) 08/11/2019

(45) 25/06/2021 399

(43) 30/01/2020 382A

(73) Viện Hóa học-Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (VN)
Nhà A18 - 18 đường Hoàng Quốc Việt, quận Cầu Giấy, thành phố Hà Nội

(72) Trần Đức Quân (VN); Đào Đức Thiện (VN); Nguyễn Thanh Tâm (VN); Nguyễn Thị Hoàng Anh (VN); Trịnh Thị Thủy (VN); Hà Xuân Anh (VN); Giang Thị Kim Liên (VN).

(54) QUY TRÌNH TỔNG HỢP METYL 3-(N-HYDROXYCARBAMIMIDOYL) BENZOAT

(57) Giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat làm nguyên liệu tổng hợp ataluren, trong đó quy trình này bao gồm các bước: a) chuẩn bị cơ chất phản ứng; b) chuẩn bị tác nhân phản ứng; c) tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat; và d) thu sản phẩm. Quy trình theo sáng chế được tối ưu về điều kiện và tác nhân phản ứng để cho phép thu được metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat với độ tinh khiết lên tới 96,58% mà không cần trải qua bước tinh chế phức tạp, sản phẩm thu được đạt chỉ tiêu sử dụng làm nguyên liệu sản xuất ataluren để điều trị bệnh loạn dưỡng cơ.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Giải pháp hữu ích thuộc lĩnh vực y dược và hóa hữu cơ, cụ thể là giải pháp hữu ích đề cập đến quy trình tổng hợp methyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat làm nguyên liệu tổng hợp ataluren, hoạt chất chính của thuốc điều trị bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne.

Tình trạng kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Loạn dưỡng cơ là thuật ngữ chỉ một nhóm các bệnh cơ có tính chất di truyền, đặc trưng bởi sự yếu cơ tiến triển và teo cơ, trong đó loạn dưỡng cơ Duchenne và biến thể của nó là loạn dưỡng cơ Becker, gây nên bởi sự đột biến ở gen dystrophin - một protein có mặt ở màng bào tương của tế bào cơ và có chức năng chính trong việc duy trì sự ổn định màng, bảo vệ tế bào cơ khỏi bị tổn thương trong quá trình co cơ. Tuổi thọ của các bệnh nhân bị mắc bệnh loạn dưỡng cơ thấp, thường chỉ khoảng 20 đến 30 tuổi, bởi các nguyên nhân chính là sự tổn thương ở cơ tim cũng như sự rối loạn về chức năng hô hấp. Cho đến nay, người ta vẫn chưa tìm được thuốc đặc trị cho các bệnh nhân bị mắc bệnh loạn dưỡng cơ, các loại thuốc hiện đang được sử dụng mới chỉ có tác dụng làm chậm tiến trình và kéo dài tuổi thọ người bệnh.

Translarna là một loại biệt dược mới, được sản xuất bởi hãng PTC Therapeutics, với hoạt chất chính là axit 3-[5-(2-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl] benzoic - thường gọi là ataluren hoặc PTC 124 được khuyến cáo sử dụng để điều trị cho các bệnh nhân bị mắc bệnh loạn dưỡng cơ. Ataluren có thể tổng hợp được bằng nhiều con đường khác nhau, tuy nhiên, hầu hết các quy trình tổng hợp này cho hiệu quả thấp bởi chi phí nguyên liệu đắt, quy trình tổng hợp trải qua nhiều giai đoạn với hiệu suất thấp, quá trình tinh chế phải sử dụng phương pháp sắc ký cột nên giá thành sản phẩm cao, người bệnh khó có khả năng tiếp cận thuốc. Hiện nay, người ta vẫn tiếp tục nghiên cứu cải tiến quy trình công nghệ tổng hợp hoạt chất này nhằm hạ giá thành thuốc giảm thiểu chi phí chữa trị cho người bệnh.

Năm 2014 Laura Lentini và cộng sự đã tổng hợp thành công ataluren với hiệu suất toàn phần đạt khoảng 40% từ hợp chất đầu metyl 3-xyanobenzoat thông qua bước tổng hợp chất trung gian metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat. Nhóm tác giả này đã thu được metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat ở quy mô phòng thí nghiệm với hiệu suất 73% bằng cách cho metyl 3-xyanobenzoat phản ứng với $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ và $t\text{-BuOK}$ trong dung môi MeOH . Sản phẩm thu được phải tinh chế bằng phương pháp sắc kí cột trước khi đưa vào bước tổng hợp ataluren tiếp theo.

Metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat là một chất trung gian quan trọng, chi phí để sản xuất nó có ảnh hưởng quyết định giá thành của ataluren. Do vậy, cần có quy trình tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat với hiệu suất cao, có độ tinh sạch đủ đáp ứng được yêu cầu sản xuất dược phẩm và cần phải giảm được các bước tinh chế phức tạp cũng như quy trình tổng hợp cần đơn giản, dễ dàng áp dụng.

Bản chất kỹ thuật của giải pháp hữu ích

Giải pháp hữu ích nhằm giải quyết các vấn đề nêu trên, theo đó giải pháp hữu ích đã cải tiến tác nhân phản ứng cũng như xác định các điều kiện tối ưu để có thể nâng cao hiệu suất chuyển hóa cơ chất phản ứng, giảm được khâu tinh chế để thu được metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat đạt độ sạch cần thiết cho các bước tổng hợp hoạt chất ataluren tiếp theo.

Theo đó, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat làm nguyên liệu tổng hợp ataluren bao gồm các bước:

a) chuẩn bị cơ chất phản ứng bằng cách hòa tan metyl 3-xyanobenzoat với EtOH 96° đến nồng độ 3 mol/lít thu được dung dịch cơ chất;

b) chuẩn bị tác nhân phản ứng bằng cách hòa hydroxylamin tự do với dung môi EtOH 96° đến nồng độ đạt 5 mol/lít thu được dung dịch tác nhân phản ứng;

c) tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat bằng cách gia nhiệt dung dịch cơ chất đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 32°C, tiếp đó bổ sung từ từ dung dịch tác nhân phản ứng theo tỷ lệ dung dịch tác nhân phản ứng/dung dịch cơ chất là 3/1

(thể tích/thể tích) và khuấy trong khoảng thời gian từ 6 đến 7 giờ trong điều kiện hoàn lưu, sau đó cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu phần cặn;

d) thu sản phẩm bằng cách hòa tan phần cặn với CH_2Cl_2 rồi rửa bằng nước để loại bỏ NH_2OH dư, tiếp đó làm khan bằng muối Na_2SO_4 khan, sau khi cô kiệt dung môi thu được sản phẩm metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat dạng bột màu trắng.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó phản ứng tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat với tác nhân phản ứng là hydroxylamin tự do được thực hiện ở nhiệt độ 32°C trong thời gian 7 giờ.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó phản ứng tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat với tác nhân phản ứng là hydroxylamin tự do được thực hiện ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 8 giờ.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là phổ $^1\text{H-NMR}$ của hợp chất metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat sản phẩm tổng hợp được theo quy trình tổng hợp của giải pháp hữu ích.

Hình 2 là sắc ký đồ HPLC của hỗn hợp phản ứng (sau khi đã rửa loại NH_2OH dư bằng nước) khi tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat theo quy trình tổng hợp của giải pháp hữu ích.

Hình 3 là phổ khối của hỗn hợp phản ứng (sau khi đã rửa loại NH_2OH dư bằng nước) khi tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat theo quy trình tổng hợp của giải pháp hữu ích.

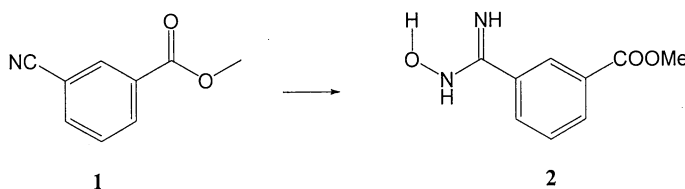
Mô tả chi tiết giải pháp hữu ích

Sau đây, giải pháp hữu ích mô tả chi tiết các phương án thực hiện cụ thể, tuy nhiên các phương án này chỉ nhằm mục đích bộc lộ giải pháp hữu ích chứ không nhằm mục đích hạn chế phạm vi yêu cầu bảo hộ của giải pháp hữu ích.

Trừ khi có quy định khác, các hợp chất được sử dụng làm nguyên liệu tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat (2) được sử dụng theo giải pháp là các hợp

chất có thể mua được từ hãng Merk và Sigma Aldrich. Ngoài ra, thiết bị phản ứng được sử dụng để thực hiện giải pháp là thiết bị tổng hợp hóa học đã biết có bán trên thị trường.

Về bản chất, quy trình tổng hợp methyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat (2) được thực hiện với cơ chất khởi đầu là methyl 3-xyanobenzoat (1) với $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ trong điều kiện có mặt của *t*-BuOK.



Theo đó, giải pháp hữu ích đề xuất quy trình tổng hợp methyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat (2) để làm nguyên liệu sản xuất ataluren theo sơ đồ phản ứng trên, tuy nhiên giải pháp không sử dụng *t*-BuOK và $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ mà sử dụng hydroxylamin tự do. Quy trình tổng hợp methyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat theo giải pháp hữu ích bao gồm các bước: a) chuẩn bị cơ chất phản ứng; b) chuẩn bị tác nhân phản ứng; c) tổng hợp tổng hợp methyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat; và d) thu sản phẩm.

Trong bước chuẩn bị cơ chất, cơ chất phản ứng khởi đầu để tổng hợp methyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat (2) được sử dụng là methyl 3-xyanobenzoat (1) như trong sơ đồ phản ứng nêu trên, tiến hành hòa tan methyl 3-xyanobenzoat với EtOH 96° đến nồng độ 3 mol/lít thu được dung dịch cơ chất.

Các tác giả thấy rằng, việc sử dụng EtOH vừa đơn giản và hiệu quả, hệ dung môi này dễ dàng tinh chế và không gây độc. Ngoài ra, việc sử dụng EtOH với nồng độ từ 90 đến 96° là tối ưu. Việc sử dụng EtOH khan có hiệu suất tổng hợp thấp hơn. Khi sử dụng EtOH nồng độ thấp hơn, sản phẩm thu được khó tinh chế hơn và cần nhiều Na_2SO_4 để làm khan sản phẩm. Cơ chất sau khi hòa tan với EtOH 96° đến nồng độ 3 mol/lít được sử dụng làm cơ chất phản ứng tổng hợp methyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat.

Trong bước chuẩn bị tác nhân phản ứng, tiến hành hòa hydroxylamin tự do với dung môi EtOH 96° đến nồng độ đạt 5 mol/lít. Hydroxylamin tự do có khả năng phản

ứng trực tiếp với cơ chất metyl 3-xyanobenzoat để thu được metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat trong điều kiện xác định mà không cần có chất xúc tác.

Trong bước tổng hợp tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoate, tiến hành gia nhiệt dung dịch cơ chất đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 32°C. Tiếp đó bổ sung từ từ dung dịch tác nhân phản ứng theo tỷ lệ dung dịch tác nhân phản ứng/dung dịch cơ chất là 3/1 (thể tích/thể tích). Tiếp đó khuấy trong khoảng thời gian từ 6 đến 7 giờ trong điều kiện hoàn lưu, sau đó cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu phần cặn.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó phản ứng tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat với tác nhân phản ứng là hydroxylamin được thực hiện ở nhiệt độ 32°C trong thời gian 7 giờ.

Theo một phương án ưu tiên, trong đó phản ứng tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat với tác nhân phản ứng là hydroxylamin được thực hiện ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 8 giờ.

Trong bước thu sản phẩm, phần cặn được hòa tan với CH_2Cl_2 rồi rửa bằng nước để loại bỏ NH_2OH dư. Tiếp đó làm khan bằng muối Na_2SO_4 khan, sau khi cô kiệt dung môi thu được sản phẩm metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat dạng bột màu trắng.

Ví dụ thực hiện giải pháp hữu ích

Ví dụ 1: Tối ưu hóa quy trình phản ứng

Để xác định quy trình phản ứng, tiến hành thử nghiệm với các phương pháp tổng hợp hợp chất metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat với các điều kiện phản ứng khác nhau. Các tác giả tiến hành thử nghiệm phương pháp tổng hợp theo Laura Lentini và phương pháp theo giải pháp.

Phương pháp tổng hợp theo Laura Lentini sử dụng cơ chất khởi đầu là metyl 3-xyanobenzoat và tác nhân phản ứng là $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ với *t*-BuOK, Na_2CO_3 hoặc K_2CO_3 tương ứng.

Phương pháp tổng hợp theo giải pháp sử dụng cơ chất khởi đầu là metyl 3-xyanobenzoat và tác nhân phản ứng là NH_2OH tự do.

Các kết quả khảo sát về nhiệt độ phản ứng, dung môi phản ứng, lượng tác nhân phản ứng được thể hiện trong các bảng từ Bảng 1 đến Bảng 3.

Các thử nghiệm thúc đẩy quá trình chuyển hóa nguyên liệu bằng cách thực hiện phản ứng ở điều kiện nhiệt độ cao hơn (bảng 1), cho thấy khoảng nhiệt độ phản ứng tối ưu là khá hẹp (30-32°C) và khó kiểm soát, sự cải thiện về thời gian và hiệu suất phản ứng khi nâng nhiệt độ là không đáng kể.

Bảng 1: Ảnh hưởng của nhiệt độ đến hiệu suất và thời gian kết thúc phản ứng

Nhiệt độ (°C)	30	32	35
Hiệu suất (%)	73,0	74,6	69,2
Thời gian (giờ)	24	24	22

So với MeOH thì việc sử dụng EtOH làm dung môi phản ứng sẽ đỡ độc hại và thân thiện môi trường hơn. Kết quả đánh giá ảnh hưởng của hàm lượng nước trong EtOH (bảng 2), cho thấy phản ứng tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat diễn ra nhanh hơn và hiệu suất thu sản phẩm cao hơn khi sử dụng EtOH thương phẩm (90-96°).

Bảng 2: Ảnh hưởng của dung môi và hàm lượng nước đến hiệu suất và thời gian kết thúc phản ứng

Dung môi	EtOH		
	khan	96°	90°
Hiệu suất (%)	73,3	74,5	74,7
Thời gian (giờ)	24	22	18

Khi sử dụng lượng tác nhân *t*-BuOK và NH₂OH.HCl với lượng chất cao gấp 4 đến 5 lần (mol/mol) so với metyl 3-xyanobenzoat đã cải thiện đáng kể thời gian và hiệu suất của phản ứng tổng hợp chất metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat. Quá trình tinh chế sản phẩm tuy đã dễ dàng hơn (bởi nguyên liệu đầu đã chuyển hóa hết), nhưng lại làm

tăng chi phí cho tác nhân tiêu hao. Chúng tôi đã thu được kết quả tương tự khi sử dụng Na_2CO_3 hoặc K_2CO_3 thay cho $t\text{-BuOK}$ nhưng thời gian phản ứng bị kéo dài hơn.

Quá trình phản ứng tạo thành metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat luôn xảy ra dưới dạng phản ứng dị thể bởi một lượng lớn muối Na hoặc KCl được sinh ra, cộng thêm vào đó là tính kém tan của Na_2CO_3 hoặc K_2CO_3 trong EtOH nên rất có thể đã gây cản trở và làm chậm tiến trình của phản ứng. Các nhược điểm này đã được khắc phục một cách triệt để khi sử dụng NH_2OH ở dạng tự do (bảng 3). Kết quả là sau khi rửa loại NH_2OH dư bằng nước, chúng tôi đã thu được hợp chất metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat đạt độ sạch 96,58% (HPLC) với hiệu suất khoảng 95% mà không cần phải tinh chế. Thời gian phản ứng chỉ kéo dài trong khoảng 6-7 giờ.

Bảng 3: Ảnh hưởng của tác nhân đến hiệu suất và thời gian kết thúc phản ứng

Tác nhân	$\text{NH}_2\text{OH.HCl}$			NH_2OH
	$t\text{-BuOK}$	Na_2CO_3	K_2CO_3	
Hiệu suất	81,8 %	81,3%	80,8%	94,5%
Thời gian	24 giờ	26 giờ	27 giờ	7 giờ

Sau khi cô loại nước, và kết tinh lại, một phần lớn lượng NH_2OH dư đã được thu hồi từ dịch nước rửa và tái sử dụng cho các mẻ phản ứng tổng hợp tiếp theo.

Kết quả thực nghiệm cho thấy rằng, với phương pháp tổng hợp của Laura Lentini cho hiệu quả tổng hợp cao nhất đạt 80,8% và thời gian kéo dài tới 27 giờ, trong khi sử dụng phương pháp theo giải pháp chỉ cần 7 giờ, hiệu suất phản ứng đạt tới 94,5%. Điều này cho thấy hiệu quả thay đổi hệ tác nhân phản ứng $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$ bằng NH_2OH có hiệu quả rõ rệt.

Ví dụ 2: Tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat

Hòa 16,1 g (100mmol) metyl-3-xyanobenzoat trong 500 ml cồn 96° trong một bình cầu 1 lít 3 cổ có khuấy. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 30°C bằng bếp cách thủy. Tiếp đó, vừa khuấy vừa từ từ cho thêm vào bình phản ứng dung dịch gồm 16,5 g (500 mmol) hydroxylamin đã được hòa tan trong 150 ml cồn 96°. Tiếp tục khuấy và duy trì

hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này cho đến khi không thấy xuất hiện vết chất đầu trên bản mỏng sắc kí. Sau khi phản ứng kết thúc khoảng 7 giờ, tiến hành cất loại cồn dưới áp suất thấp, phần cặn còn lại được hòa tan trong 1000 ml CH_2Cl_2 rồi rửa bằng nước để loại bỏ NH_2OH dư. Tiếp đó, làm khan bằng muối Na_2SO_4 khan, cô kiệt dung môi thu được 18,33 g chất bột màu trắng, hiệu suất đạt 94,48%.

Chất bột thu được ở trên được tiến hành đo phổ, kết quả đo được thể hiện trên các hình từ Hình 1 đến Hình 3, các thông số như sau:

$R_f = 0,175$ [dm: n-Hexan: Axeton= 2:1 (v/v)]

$\bar{n}_{nc} = 103,1^\circ\text{C}$ (EtOH)

LC-MS: thời gian lưu $R_t = 7,5$ phút; độ sạch 96,58%; $m/z = 195,1$ (100%) (M+H)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; DMSO-d_6): δ = 9,75 (s, 1H); 8,30 (d, 1H; $J=1,5$ Hz); 7,94 (t, 1H; $J=7,5$ Hz); 7,94 (t, 1H; $J=7,5$ Hz); 7,53 (t, 1H; $J=8,0$ Hz); 5,91 (s, 2H); 3,87 (s, 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz; DMSO-d_6): 165,99; 150,04; 133,83; 129,90; 129,55; 129,33; 128,60; 126,12; 52,14.

Hiệu quả đạt được của giải pháp hữu ích

Quy trình theo giải pháp hữu ích cho phép tổng hợp được methyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat làm nguyên liệu tổng hợp ataluren với hiệu suất lên tới khoảng 95%.

Quy trình theo giải pháp hữu ích cho phép sản xuất được methyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat với độ tinh khiết đạt 96,58% và thời gian tổng hợp rút ngắn còn khoảng 7 giờ.

Quy trình theo giải pháp hữu ích là đơn giản, dễ thực hiện, không gây nguy hiểm và độc hại cho người lao động trực tiếp. Ngoài việc sử dụng tác nhân giá rẻ, nó còn làm giảm chi phí xử lý chất thải bởi một phần lớn tác nhân có thể được thu hồi và tái sử dụng cho các mẻ sản xuất tiếp theo dẫn tới giảm chi phí vật tư tiêu hao, hạ giá thành sản xuất.

Yêu cầu bảo hộ

1. Quy trình tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat làm nguyên liệu tổng hợp ataluren, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

a) chuẩn bị cơ chất phản ứng bằng cách hòa tan metyl 3-xyanobenzoat với EtOH 96° đến nồng độ 3 mol/lít thu được dung dịch cơ chất;

b) chuẩn bị tác nhân phản ứng bằng cách hòa hydroxylamin tự do với dung môi EtOH 96° đến nồng độ đạt 5 mol/lít thu được dung dịch tác nhân phản ứng;

c) tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat bằng cách gia nhiệt dung dịch cơ chất đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30 đến 32°C, tiếp đó bổ sung từ từ dung dịch tác nhân phản ứng theo tỷ lệ dung dịch tác nhân phản ứng/dung dịch cơ chất là 3/1 (thể tích/thể tích) và khuấy trong khoảng thời gian từ 6 đến 7 giờ trong điều kiện hoàn lưu, sau đó cất loại dung môi dưới áp suất giảm thu phần cặn; và

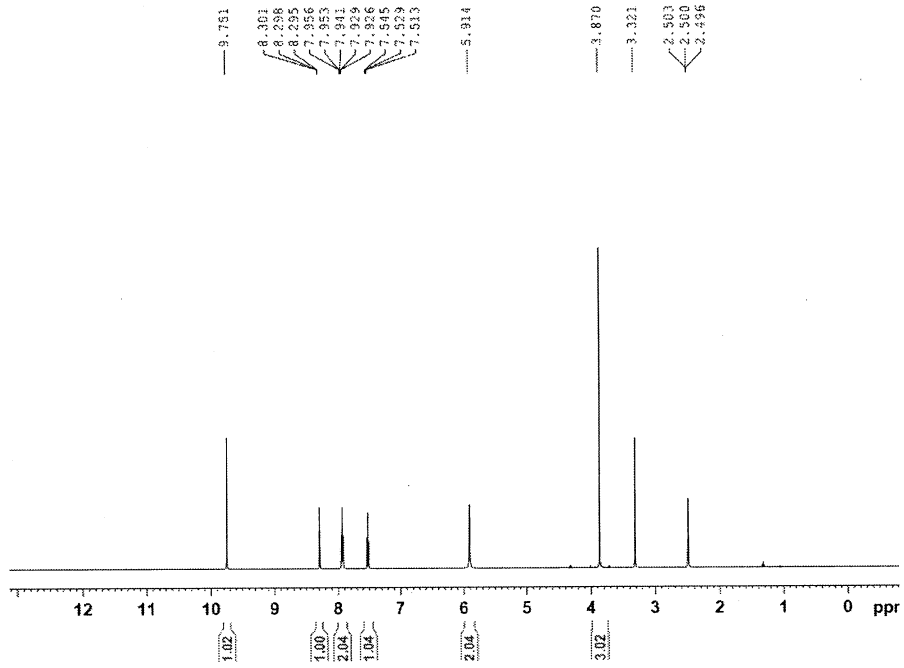
d) thu sản phẩm bằng cách hòa tan phần cặn với CH₂Cl₂ rồi rửa bằng nước để loại bỏ NH₂OH dư, tiếp đó làm khan bằng muối Na₂SO₄ khan, sau khi cô kiệt dung môi thu được sản phẩm metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat dạng bột màu trắng.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó phản ứng tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat với tác nhân phản ứng là hydroxylamin tự do được thực hiện ở nhiệt độ 32°C trong thời gian 7 giờ.

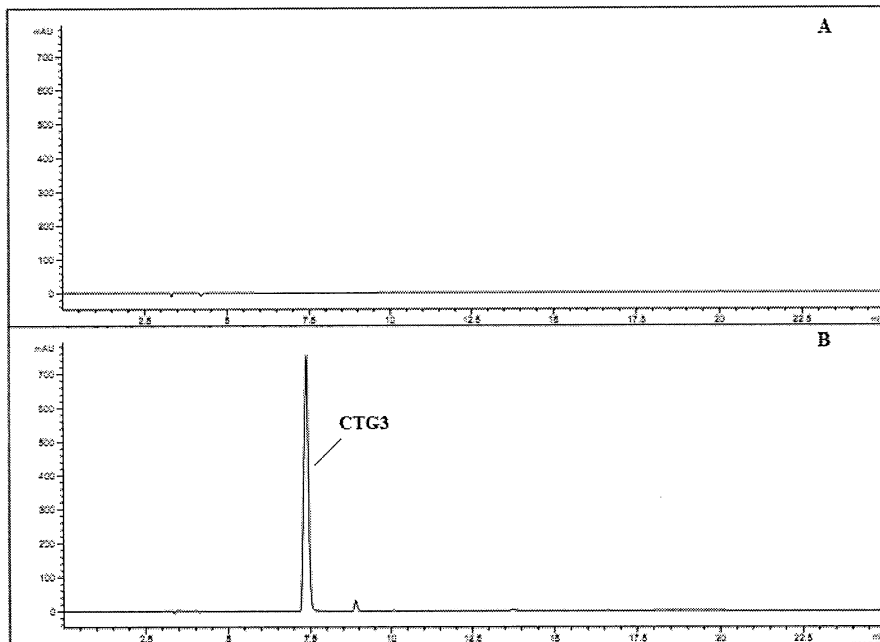
3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó phản ứng tổng hợp metyl 3-(N-hydroxycarbamimidoyl) benzoat với tác nhân phản ứng là hydroxylamin tự do được thực hiện ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 8 giờ.

HÌNH 1

CTG3-DMSO-1H



HÌNH 2



HÌNH 3

