

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201691353 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.12.30

(51) Int. Cl. C07D 409/06 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2014.12.29

(54) 5-ФТОР-4-ИМИНО-3-(АЛКИЛ/ЗАМЕЩЕННЫЙ АЛКИЛ)-1-(АРИЛСУЛЬФОНИЛ)-3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ОН И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 61/922,582; 61/922,572

(32) 2013.12.31

(33) US

(86) PCT/US2014/072566

(87) WO 2015/103142 2015.07.09

(71) Заявитель:
АДАМА МАКТЕШИМ ЛТД. (IL)

(72) Изобретатель:
Чой Накиен, Росс Роналд, мл. (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В заявке представлены 5-фтор-4-имино-3-(алкил/замещенный алкил)-1-(арилсульфонил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он и способы их получения, которые могут включать в себя использование карбоната щелочного металла и алкилирующего агента.



A1

201691353

201691353

A1

5-ФТОР-4-ИМИНО-3-(АЛКИЛ/ЗАМЕЩЕННЫЙ АЛКИЛ)-1-(АРИЛСУЛЬФОНИЛ)-3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1Н)-ОН И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет у предварительной заявки на патент США с серийными номерами №№ 61/922582 и 61/922572, каждая из которых подана 31 декабря 2013 г., где раскрытия каждой из них явным образом включены в данный документ посредством ссылки.

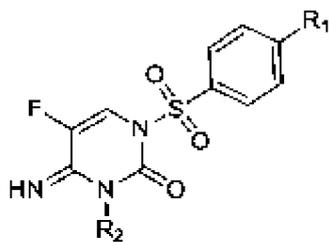
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] В данном документе предоставляют 5-фтор-4-имино-3-(алкил/замещенный алкил)-1-(арилсульфонил)-3,4-дигидропиримидин-2(1Н)-он и способы для его получения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ И СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

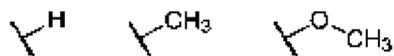
[0003] Заявка на патент США с серийным номером 13/090616, публикация патента США № 2011/0263627, описывает наряду с прочим некоторые соединения N3-замещенного-N1-сульфонил-5-фторпиримидинона и их применение в качестве фунгицидов. Раскрытие заявки явным образом включено посредством ссылки в данный документ. Этот патент описывает различные пути получения соединений N3-замещенного-N1-сульфонил-5-фторпиримидинона. Обеспечение более прямых и эффективных способов для получения, выделения, и очистки N3-замещенных-N1-сульфонил-5-фторпиримидиновых фунгицидов и родственных соединений, например, путем использования реагентов и/или химических промежуточных соединений и методов выделения и очистки, которые обеспечивают улучшенные длительность и эффективность по затратам, может быть преимущественным.

[0004] В данном документе предоставляют 5-фтор-4-имино-3-(алкил/замещенный алкил)-1-(арилсульфонил)-3,4-дигидропиримидин-2(1Н)-он и способы для их получения. В одном варианте осуществления, в данном документе предоставляют способ для получения соединений Формулы III:

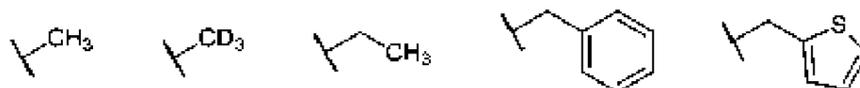


III

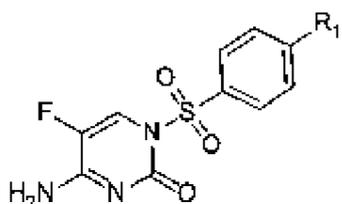
где R₁ выбирают из:



и R₂ выбирают из:



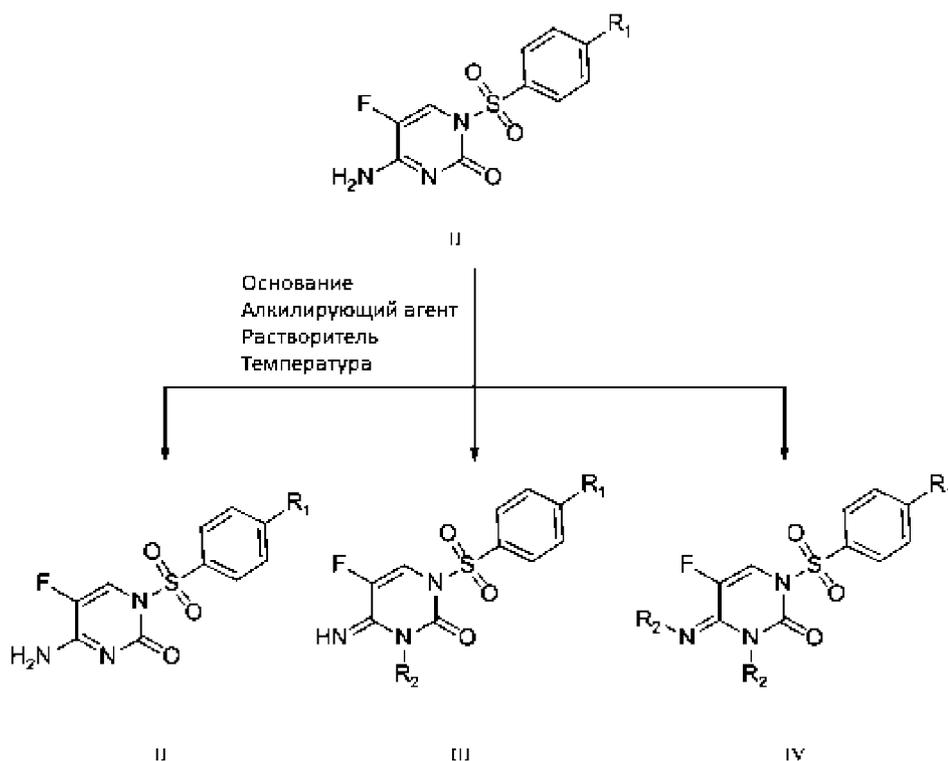
который включает в себя взаимодействие соединений Формулы II с основанием, таким как карбонат щелочного металла, например, карбонат натрия, калия, цезия и лития (Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, и Li₂CO₃, соответственно), или алкоксид щелочного металла, например, трет-бутоксид калия (KO^tBu), и алкилирующим агентом, таким как алкилгалогенид Формулы R₂-X, где R₂ является таким же, как определено ранее, и X представляет собой галоген, например, йод, бром и хлор, в полярном растворителе, таком как N,N-диметилформаид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), диметилацетамид (DMA), N-метилпирролидон (NMP), ацетонитрил (CH₃CN) и тому подобное, при концентрациях от приблизительно 0,1 молярной (M) до приблизительно 3 M. В некоторых вариантах осуществления, молярное соотношение соединений Формулы II к основанию составляет от приблизительно 3:1 до приблизительно 1:1, и молярное соотношение соединений Формулы II к алкилирующему агенту составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1. В других вариантах осуществления, используют молярные соотношения соединений Формулы II к основанию и соединений Формулы II к алкилирующему агенту, составляющие приблизительно 2:1 и 1:3, соответственно. В некоторых вариантах осуществления, реакции проводят при температурах от -78°C до 90°C, и в других вариантах осуществления, реакции проводят при температурах от 22°C до 60°C.



II

[0005] Специалисту в данной области будет ясно, что манипуляция реакционными параметрами, описанными выше, может давать в результате образование смесей продуктов, состоящих из соединений Формул II, III, и IV, как показано на Схеме 1, где соотношения образованных соединений Формул II, III, и IV составляют от приблизительно 0:2:1 до приблизительно 1:2:0. В некоторых вариантах осуществления, предпочтительны композиции, содержащие смеси соединений Формул II и III, поскольку выделение и очистка могут быть достигнуты в результате осаждения и перекристаллизации, и промежуточные соединения Формулы II могут быть извлечены и повторно использованы в технологическом цикле. В противоположность тому, композиции, содержащие смеси соединений Формул III и IV, требуют хроматографического разделения, что дает соединение Формулы III наряду с нежелательным диалкилированным побочным продуктом Формулы IV.

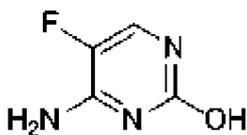
Схема 1



[0006] В другом варианте осуществления, получают желательную сырую композицию, то есть, смеси соединений Формулы II и соединений Формулы III, где R_1 представляет собой метоксигруппу (OCH_3), и R_2 представляет собой метил (CH_3), в результате взаимодействия соединения Формулы II с Li_2CO_3 и метилйодидом (CH_3I) в DMF (1,0 M) в молярном соотношении приблизительно 1:0,6:3 при $45^\circ C$. По завершении, разбавление сырой композиции полярным, апротонным растворителем, таким как CH_3CN , где соотношение $CH_3CN:DMF$ составляет от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:2, после этого водным раствором тиосульфата натрия ($Na_2S_2O_3$) с pH от приблизительно 8 до приблизительно 10,5, где соотношение 2,5%-ный (по массе) водный раствор $Na_2S_2O_3:DMF$ составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 3:1, дает осадок, который можно выделить фильтрацией. В одном варианте осуществления, соотношение $CH_3CN:DMF$ составляет приблизительно 1:2, и соотношение 2,5%-ный водный раствор $Na_2S_2O_3:DMF$ составляет приблизительно 1:1, и получающееся в результате твердое вещество дополнительно очищают кристаллизацией/осаждением из подогретого раствора, с температурой приблизительно $30^\circ C-40^\circ C$, твердого вещества в растворе полярного, апротонного растворителя, такого как CH_3CN , путем добавления воды (H_2O), где соотношение $H_2O:CH_3CN$ составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 3:1, что дает очищенное соединение Формулы III, и в другом варианте осуществления соотношение $H_2O:CH_3CN$, которое приводит к осаждению чистого соединения III, составляет приблизительно 2:1.

[0007] В другом варианте осуществления, соединения Формулы II могут быть получены путем взаимодействия соединений Формулы I с бис-N,O-триметилсилилацетамидом (BSA) при повышенной температуре, как например, $70^\circ C$, в течение периода времени приблизительно 1 час (ч), с последующим охлаждением и взаимодействием раствора, содержащего защищенный пиримидинол, с замещенным бензол-сульфонил-хлоридом, представленным общей формулой R_1-PhSO_2Cl , где R_1 является таким же, как определено ранее, при приблизительно $20^\circ C-25^\circ C$. В некоторых вариантах осуществления, молярное соотношение соединения Формулы I к BSA и

сульфонилхлориду составляет приблизительно 1:3:1,1, соответственно, и в другом варианте осуществления приведение молярного соотношения реагентов до приблизительно 1:1,1:1,1 дает улучшенные выходы.



I

[0008] Термин "алкил" относится к разветвленной, неразветвленной, или насыщенной циклической углеродной цепи, включая метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, третичный бутил, пентил, гексил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и тому подобное, но не ограничиваясь этим.

[0009] Термин "алкенил" относится к разветвленной, неразветвленной, или циклической углеродной цепи, содержащей одну или более двойных связей, включая этенил, пропенил, бутенил, изопропенил, изобутенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, и тому подобное, но не ограничиваясь этим.

[0010] Термин "арил" относится к любой ароматической группе, моно- или би-циклической, содержащей гетероатомы.

[0011] Термин "гетероцикл" относится к любому ароматическому или неароматическому кольцу, моно- или би-циклическому, содержащему один или более гетероатомов.

[0012] Термин "алкоксигруппа" относится к заместителю -OR.

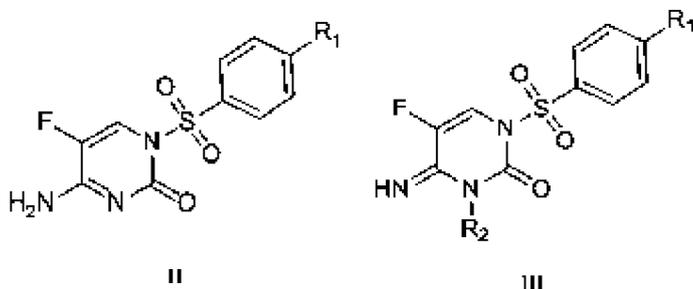
[0013] Термин "галоген" или "галогено" относится к одному или более атомам галогена, определяемым как F, Cl, Br, и I.

[0014] Термин "галогеноалкил" относится к алкилу, который замещен посредством Cl, F, I, или Br или любой их комбинации.

[0015] На протяжении всего раскрытия, упоминания соединений с Формулами I, II, III и IV следует также понимать как включающие оптические изомеры и соли. Приводимые в качестве примера соли могут включать в себя: гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, и тому подобное. Кроме того, соединения с Формулами I, II, III и IV могут включать таутомерные формы.

[0016] Некоторые соединения, раскрытые в данном документе могут существовать в виде одного или более изомеров. Специалистам в данной области должно быть ясно, что один изомер может быть более активным, чем другие изомеры. Структуры, раскрытые в настоящем раскрытии, нарисованы только в одной геометрической форме для упрощения, но предназначены для представления всех геометрических и таутомерных форм молекулы.

[0017] В одном приведенном в качестве примера варианте осуществления, предоставлен способ получения соединения Формулы III. Способ включает в себя взаимодействие соединения Формулы II с карбонатом щелочного металла и алкилирующим агентом; и получение соединения Формулы III,



где R_1 выбирают из группы, состоящей из: H , CH_3 , и OCH_3 ; и

R_2 выбирают из группы, состоящей из: CH_3 , CD_3 , C_2H_5 , C_6H_5 , и C_4H_9 .

[0018] В более конкретном варианте осуществления, стадию взаимодействия проводят при температуре от 22°C до 60°C .

[0019] В еще одном более конкретном варианте осуществления любого из упоминаемых выше вариантов осуществления, стадия взаимодействия дополнительно включает растворитель, выбираемый из группы, состоящей из DMF, DMSO, DMA, NMP, и CH_3CN .

[0020] В еще одном более конкретном варианте осуществления любого из упоминаемых выше вариантов осуществления, карбонат щелочного металла выбирают из группы, состоящей из: Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 и Li_2CO_3 .

[0021] В еще одном более конкретном варианте осуществления

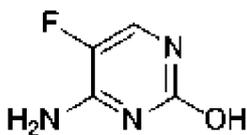
любого из упомянутых выше вариантов осуществления, алкилирующий агент выбирают из группы, состоящей из: алкилгалогенидов и бензилгалогенидов. В еще более конкретном варианте осуществления, алкилгалогенид и бензилгалогенид выбирают из метилйодида (CH_3I), этилйодида ($\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$), и бензилбромида (BnBr).

[0022] В еще одном более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществления, основание на основе карбоната щелочного металла представляет собой Cs_2CO_3 , и растворитель представляет собой DMF.

[0023] В другом более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществления, молярное соотношение Соединения II к основанию на основе карбоната щелочного металла составляет от приблизительно 3:1 до приблизительно 1:1, и молярное соотношение Соединения II к алкилирующему агенту составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1. В еще более конкретном варианте осуществления, молярное соотношение Соединения II к основанию на основе карбоната щелочного металла составляет приблизительно 2:1, и молярное соотношение Соединения II к алкилирующему агенту составляет 1:3.

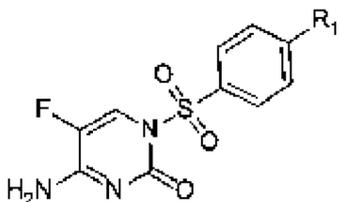
[0024] В еще одном более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществления, способ дополнительно включает стадию разбавления смеси, полученной по завершении реакции, посредством CH_3CN и 2,5%-ного водного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. В еще более конкретном варианте осуществления, соотношение DMF к CH_3CN составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1, и соотношение DMF к 2,5%-ному водному раствору $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 2:1. В еще более конкретном варианте осуществления, соотношение DMF к CH_3CN составляет приблизительно 2:1, и соотношение DMF к 2,5%-ному водному раствору $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ составляет приблизительно 1:1.

[0024] В другом варианте осуществления, предоставляется способ получения соединения Формулы II. Способ включает в себя взаимодействие соединения Формулы I с бис-N,O-триметилсилилацетамидом (BSA):



I

и собственно получение соединения Формулы II:



II

;

где молярное соотношение соединения I к бис-N,О-триметилсилилацетамиду (BSA) составляет 1:1,1, и стадию взаимодействия проводят приблизительно при 22°C-приблизительно 70°C.

[0026] В более конкретном варианте осуществления, стадия взаимодействия дополнительно включает в себя взаимодействие соединения I с CH₃CN.

[0027] В другом более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществления, способ включает в себя взаимодействие BSA-обработанной реакционной смеси с арилсульфонилхлоридом.

[0028] В другом более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществления, молярное соотношение Соединения I к арилсульфонилхлориду составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 2:1. В еще более конкретном варианте осуществления, молярное соотношение Соединения I к арилсульфонилхлориду составляет 1:1,1.

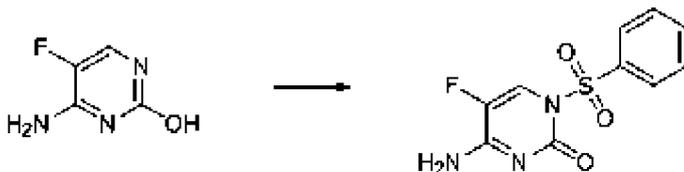
[0029] Варианты осуществления, описываемые выше, предназначены всего лишь для предоставления в качестве примеров, и специалисты в данной области распознают, или смогут выявить в результате проведения только лишь обычных экспериментов многочисленные эквиваленты конкретных соединений, материалов, и методик. Предполагается, что все такие эквиваленты находятся в рамках объема изобретения и охватываются прилагаемыми пунктами

формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0030] 5-Фтор-4-имино-3-(алкил/замещенный алкил)-1-(арилсульфонил)-3,4-дигидро-пиримидин-2(1H)-он, как показано в Примерах 1-2.

[0031] Пример 1: Получение 4-амино-5-фтор-1-(фенилсульфонил)пиримидин-2(1H)-она (1):



1

[0032] В сухую 500-миллилитровую (мл) круглодонную колбу, оснащенную механической мешалкой, впускным отверстием для азота, капельной воронкой, термометром, и обратным холодильником, добавляли 5-фторцитозин (20,0 грамм (г), 155 миллимоль (ммоль)) и CH_3CN (100 мл). В получающуюся в результате смесь добавляли BSA (34,7 г, 170 ммоль) одной порцией, и реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 30 минут (мин). Получающийся в результате однородный раствор охлаждали до 5°C с помощью ледяной бани и обрабатывали по каплям бензолсульфонилхлоридом. Реакционную смесь перемешивали при 0°C - 5°C в течение 1 часа и затем в течение ночи при комнатной температуре. Получающуюся в результате суспензию бледно-желтого цвета выливали в холодную H_2O (1,5 литров (л)) и энергично перемешивали в течение 1 часа. Получающееся в результате твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией, промывали посредством H_2O , и сушили под вакуумом в течение ночи при 40°C с получением 4-амино-5-фтор-1-(фенилсульфонил)пиримидин-2(1H)-она (29,9 г, 72%) в виде порошкообразного твердого вещества белого цвета: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56 (с, 1H), 8,35-8,26 (м, 2H), 8,07-7,98 (м, 2H), 7,84-7,74 (м, 1H), 7,72-7,61 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -163,46; масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESIMS) m/z 270 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0033] Следующие соединения 1-3 в Таблице 1a получали в

соответствии с реакцией, отраженной на Схеме 1, и методиками, описанными в Примере 1. Данные характеристик для соединений 1-3 показаны в Таблице 1a.

Схема 1

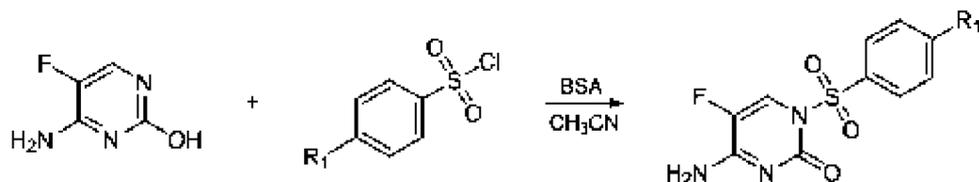


Таблица 1a

Номер Соединения	R ₁	Внешний вид	Выход (%)
1	H	Порошкообразное белое твердое вещество	72
2	CH ₃	Порошкообразное белое твердое вещество	61
3	OCH ₃	Порошкообразное белое твердое вещество	57

Таблица 1b

Номер Соединения	Масс-спектрометрия	¹ H ЯМР (δ) ^a	¹³ C ЯМР или ¹⁹ F ЯМР (δ) ^{b,c}
1	Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESIMS) <i>m/z</i> 270 ([M+H] ⁺)	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,35-8,26 (м, 2H), 8,07-7,98 (м, 2H), 7,84-7,74 (м, 1H), 7,72-7,61 (м, 2H)	¹⁹ F ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -163,46

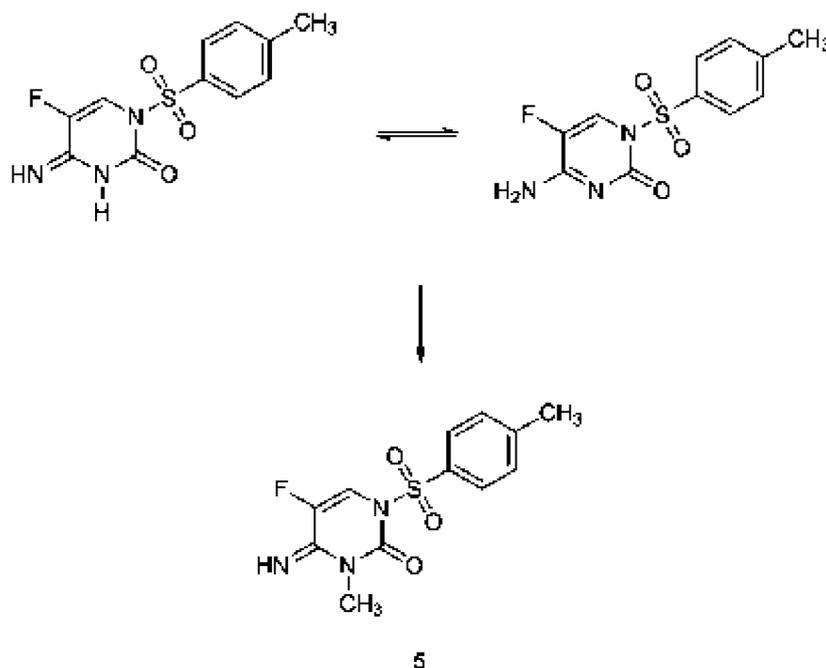
2	ESIMS m/z 284 ([M+H] ⁺)	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,54 (с, 1H), 8,40- 8,16 (м, 2H), 8,05- 7,76 (м, 2H), 7,66- 7,36 (м, 2H), 2,41 (с, 3H)	¹⁹ F ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ -163,62
3	ESIMS m/z 300 ([M+H] ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 8,10- 7,91 (м, 2H), 7,73 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 7,11-6,94 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,32 (д, $J=0,6$ Гц, 3H)	¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃) δ -158,58

^aВсе ¹H ЯМР-данные, измеренные при 400 МГц, если не отмечено иное.

^bВсе ¹³C ЯМР-данные, измеренные при 101 МГц, если не отмечено иное.

^cВсе ¹⁹F ЯМР-данные, измеренные при 376 МГц, если не отмечено иное.

[0034] **Пример 2:** Получение 5-фтор-4-имино-3-метил-1-тозил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она (5):



[0035] К смеси 4-амино-5-фтор-1-тозилпиримидин-2(1H)-она (5,66 г, 20 ммоль) и Li₂CO₃ (0,880 г, 12,0 ммоль) в DMF (20 мл)

добавляли CH_3I (8,52 г, 60,0 ммоль), и получающуюся в результате смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли посредством CH_3CN (10 мл), и обрабатывали 2,5%-ным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 мл). Получающуюся в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, и твердые вещества собирали фильтрацией. Фильтрационный осадок промывали водным раствором CH_3CN (10%-ный раствор CH_3CN в H_2O) и подвергали воздушной сушке в течение 2 часов. Фильтрационный осадок растворяли в CH_3CN (15 мл) при 40°C , и раствор обрабатывали посредством H_2O (30 мл). Получающуюся в результате суспензию охлаждали до комнатной температуры, перемешивали в течение 2,5 часов, и фильтровали. Фильтрационный осадок вновь промывали 10%-ным водным раствором CH_3CN и затем сушили под вакуумом при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (2,70 г, 45%) в виде твердого вещества белого цвета: температура плавления (mp) $156\text{--}158^\circ\text{C}$; ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,54 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J=6,0, 0,6$ Гц, 1H), 7,95–7,89 (м, 2H), 7,53–7,45 (м, 2H), 3,12 (д, $J=0,7$ Гц, 3H), 2,42 (с, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) $-157,86$ (с); масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESIMS) m/z 298 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0036] Следующие соединения **4–6** в Таблице 2a получали в соответствии с реакцией, отраженной на Схеме 2, и методиками, описанными в Примере 2. Данные характеристик для соединений **4–6** показаны в Таблице 2b.

Схема 2

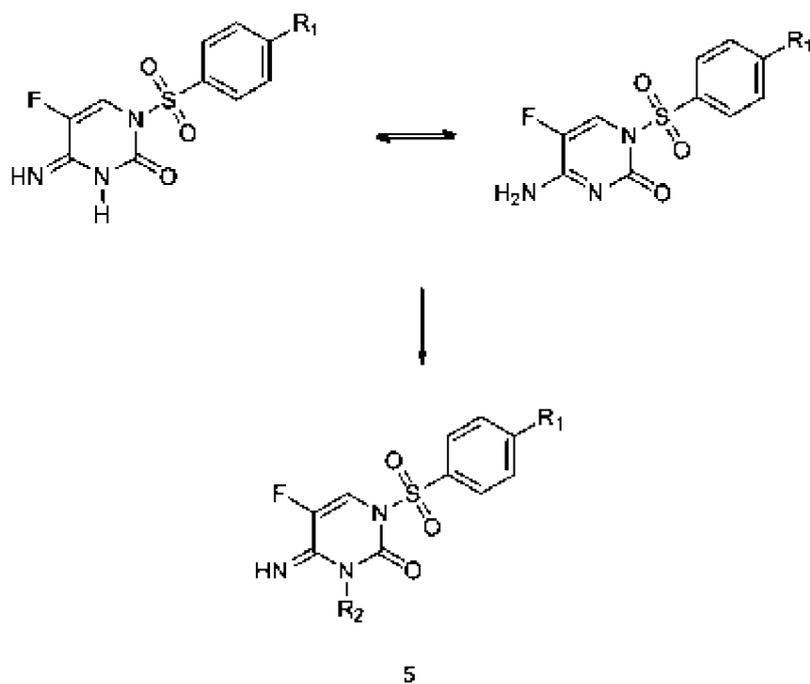


Таблица 2а

Номер Соединения	R ₁	R ₂	Внешний вид	Выход (%)
4	H	CH ₃	Белое твердое вещество	64
5	CH ₃	CH ₃	Белое твердое вещество	45
6	OCH ₃	CH ₃	Белое твердое вещество	62

Таблица 2b

Номер соединения	Масс-Спектрометрия	¹ H ЯМР (δ) ^а	¹³ C ЯМР или ¹⁹ F ЯМР (δ) ^{б,с}
4	Масс-спектрометрия с ионизацией	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 8,14-8,02 (м, 2H),	¹⁹ F ЯМР (CDCl ₃) δ -

	электрораспылением (ESIMS) m/z 284 ([M+H] ⁺)	7,88-7,67 (м, 3H), 7,67-7,50 (м, 2H), 3,31 (д, $J=0,7$ Гц, 3H)	158,05
5	ESIMS m/z 298 ([M+H] ⁺)	¹ H ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,54 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,99 (дд, J =6,0, 0,6 Гц, 1H), 7,95-7,89 (м, 2H), 7,53-7,45 (м, 2H), 3,12 (д, $J=0,7$ Гц, 3H), 2,42 (с, 3H)	¹⁹ F ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 157,86 (с)
6	ESIMS m/z 314 ([M+H] ⁺)	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 8,10-7,91 (м, 2H), 7,73 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 7,11-6,94 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,32 (д, $J=0,6$ Гц, 3H)	¹⁹ F NMR (CDCl ₃) δ - 158,58

^aВсе ¹H ЯМР-данные, измеренные при 400 МГц, если не отмечено иное.

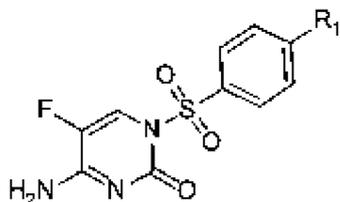
^bВсе ¹³C ЯМР-данные, измеренные при 101 МГц, если не отмечено иное.

^cВсе ¹⁹F ЯМР-данные, измеренные при 376 МГц, если не отмечено иное.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединений Формулы III, включающий в себя стадии:

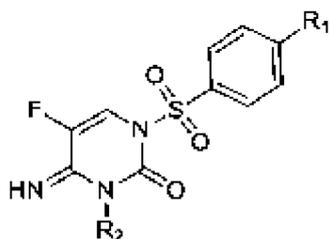
взаимодействия соединения Формулы II с карбонатом щелочного металла и алкилирующим агентом,



II

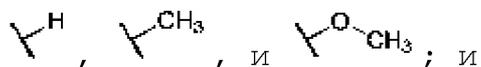
; и

получения соединения Формулы III:

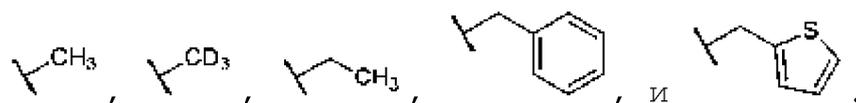


III

где R₁ выбирают из группы, состоящей из:



R₂ выбирают из группы, состоящей из:



2. Способ по п. 1, где стадию взаимодействия проводят при температуре от 22°C до 60°C.

3. Способ по п. 1, где стадия взаимодействия дополнительно включает растворитель, выбираемый из группы, состоящей из: DMF, DMSO, DMA, NMP, и CH₃CN.

4. Способ по п. 1, где карбонат щелочного металла выбирают из группы, состоящей из: Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, и Li₂CO₃.

5. Способ по п. 1, где алкилирующий агент выбирают из группы, состоящей из: алкилгалогенидов и бензилгалогенидов.

6. Способ по п. 5, где алкилгалогениды и бензилгалогениды выбирают из группы, состоящей из: метилйодида, этилйодида, и бензилбромида.

7. Способ по пп. 3, 4, 5, или 6, где карбонат щелочного металла представляет собой Cs_2CO_3 , и растворитель представляет собой DMF.

8. Способ по пп. 2, 3, 4, 5, 6, или 7, где молярное соотношение соединения Формулы II к карбонату щелочного металла составляет от приблизительно 3:1 до приблизительно 1:1, и молярное соотношение соединения Формулы II к алкилирующему агенту составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1.

9. Способ по п. 8, где молярное соотношение соединения Формулы II к карбонату щелочного металла составляет приблизительно 2:1, и молярное соотношение соединения Формулы II к алкилирующему агенту составляет приблизительно 1:3.

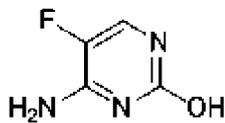
10. Способ по п. 9, дополнительно включающий стадию разбавления образованной после завершения реакции смеси посредством CH_3CN и 2,5%-ного водного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.

11. Способ по п. 10, где соотношение DMF к CH_3CN составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1, и соотношение DMF к 2,5%-ному водному раствору $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 2:1.

12. Способ по п. 11, где соотношение DMF к CH_3CN составляет приблизительно 2:1, и соотношение DMF к 2,5%-ному водному раствору $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ составляет приблизительно 1:1.

13. Способ получения соединения Формулы II, включающий в себя стадии:

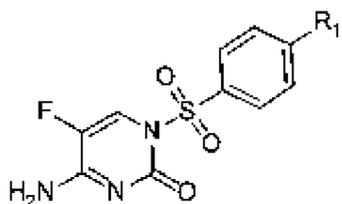
взаимодействия между соединением Формулы I:



I

и бис-N,O-триметилсилилацетамидом; и

собственно получения соединения Формулы II:



II ;

где молярное соотношение соединения I к бис-N,O-триметилсилилацетамиду составляет 1:1,1, и стадию взаимодействия проводят при температуре приблизительно 22°C-приблизительно 70°C.

14. Способ по п. 13, где стадия взаимодействия дополнительно включает в себя взаимодействие соединения I с CH_3CN .

15. Способ по п. 14, дополнительно включающий в себя стадию взаимодействия между реакционной смесью, обработанной бис-N,O-триметилсилилацетамидом, и арилсульфонилхлоридом.

16. Способ по п. 15, где молярное соотношение соединения Формулы I к арилсульфонилхлориду составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 2:1.

17. Способ по п. 16, где молярное соотношение соединения Формулы I к арилсульфонилхлориду составляет приблизительно 1:1,1.

По доверенности