



(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)



1-0030066

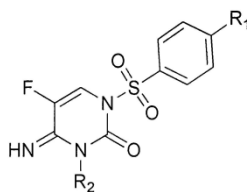
(51)⁷ C07D 409/06

(13) B

- (21) 1-2016-02803 (22) 29/12/2014
(86) PCT/US2014/072569 29/12/2014 (87) WO2015/103144 09/07/2015
(30) 61/922,582 31/12/2013 US; 61/922,572 31/12/2013 US
(45) 25/11/2021 404 (43) 26/09/2016 342A
(73) ADAMA MAKHTESHIM LTD. (IL)
P.O Box 60, 84100 Beer Sheva, Israel
(72) CHOY, Nakyeen (US); ROSS, Ronald, Jr. (US).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT 5-FLO-4-IMINO-3-(ALKYL/ALKYL ĐƯỢC THẾ)-1-(ARYLSULFONYL)-3,4-ĐIHYDROPYRIMIDIN-2(1H)-ON

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất 5-flo-4-imino-3-(alkyl/alkyl được thế)-1-(arylsulfonyl)-3,4-đihydropyrimidin-2(1H)-on bằng cách sử dụng alkoxit của kim loại kiềm và chất alkyl hóa.



III

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

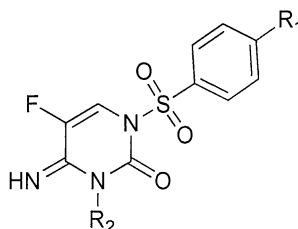
Sáng chế đề cập đến 5-flo-4-imino-3-(alkyl/alkyl được thế)-1-(arylsulfonyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-on và các quy trình điều chế chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 13/090,616, Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2011/0263627, mô tả các hợp chất *N*3-được thế-*N*1-sulfonyl-5-flopyrimidinon, không kể các hợp chất khác và dùng chúng làm thuốc diệt nấm. Nội dung của đơn này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Đơn này mô tả các quy trình khác nhau để tạo ra hợp chất *N*3-được thế-*N*1-sulfonyl-5-flopyrimidinon. Có thể có lợi nếu sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế, tách và tinh chế thuốc diệt nấm *N*3-được thế-*N*1-sulfonyl-5-flopyrimidinon và các hợp chất có liên quan một cách trực tiếp và có hiệu quả hơn, ví dụ, bằng cách sử dụng các chất phản ứng và/hoặc sản phẩm trung gian hóa học và kỹ thuật tách và tinh chế mà có thời gian được cải thiện và hiệu quả về mặt chi phí.

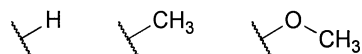
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất 5-flo-4-imino-3-(alkyl/alkyl được thế)-1-(arylsulfonyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-on và các quy trình điều chế chúng. Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức III:

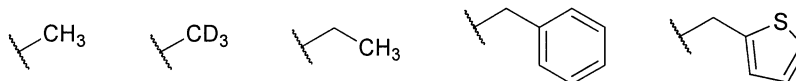


III

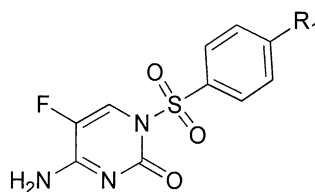
trong đó R_1 được chọn từ các nhóm có công thức:



và R_2 được chọn từ các nhóm có công thức:



bao gồm bước cho các hợp chất có công thức II phản ứng với bazơ, như alkoxit của kim loại kiềm, ví dụ, kali *tert*-butoxit (KO^tBu) và chất alkyl hóa, như alkyl halogenua có công thức R_2-X , trong đó R_2 là như được xác định trên đây và X là halogen, ví dụ, iot, brom và clo, trong dung môi phân cực, như *N,N*-đimetylformamit (DMF), đimetylsulfoxit (DMSO), đimetylaxetamit (DMA), *N*-methylpyrrolidon (NMP), axetonitril (CH_3CN) và dung môi tương tự, ở các nồng độ nằm trong khoảng từ 0,1 mol (M) đến 3M. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa các hợp chất có công thức II và bazơ nằm trong khoảng từ 3:1 đến 1:1 và tỷ lệ mol giữa các hợp chất có công thức II và chất alkyl hóa nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:3. Theo các phương án khác, tỷ lệ mol giữa các hợp chất có công thức II và bazơ và các hợp chất có công thức II và chất alkyl hóa lần lượt là khoảng 2:1 và 1:3, được sử dụng. Theo một số phương án, các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $-78^\circ C$ đến $90^\circ C$, và theo các phương án khác, các phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $22^\circ C$ đến $60^\circ C$.



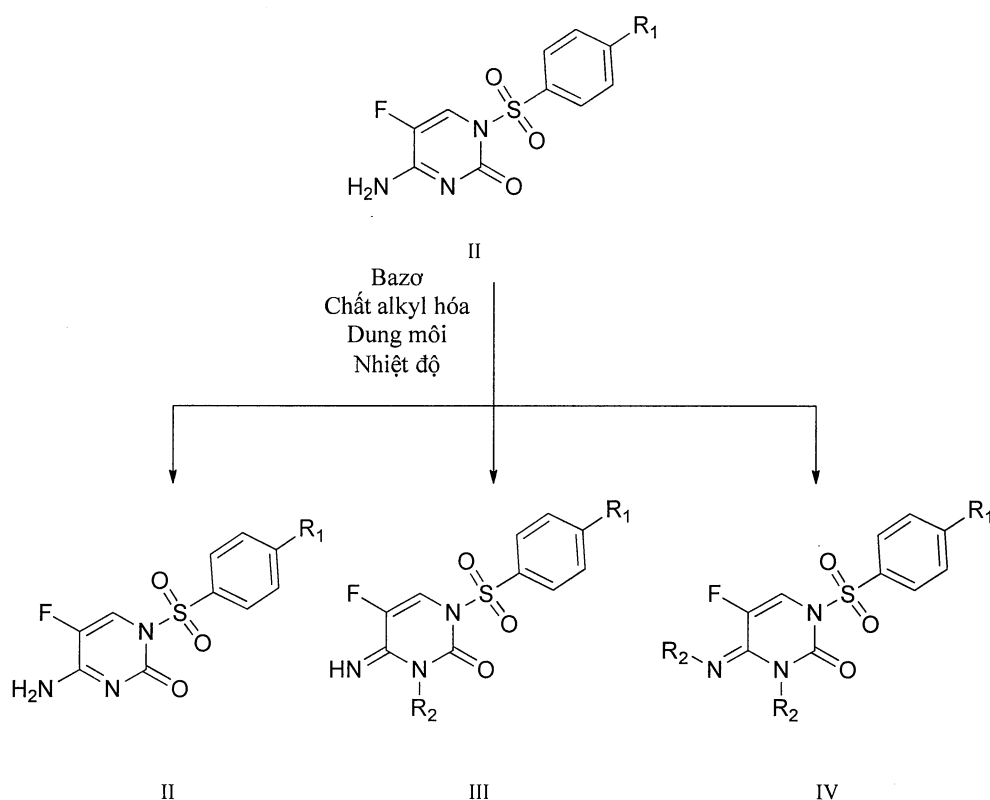
II

Mô tả chi tiết sáng chế

Người có hiểu biết trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng việc sử dụng các thông số phản ứng nêu trên có thể tạo ra các hỗn hợp sản phẩm gồm các hợp chất có công thức II, III, và IV, như được thể hiện trong Sơ đồ 1, trong đó tỷ lệ giữa

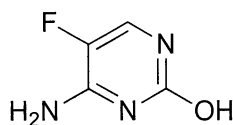
các hợp chất có công thức II, III, và IV đã được tạo ra nằm trong khoảng từ 0:2:1 đến 1:2:0. Theo một số phương án, chế phẩm chứa hỗn hợp gồm các hợp chất có công thức II và III là được ưu tiên, do quá trình tách và tinh chế có thể được thực hiện bằng cách kết tủa và tái kết tinh, và các hợp chất trung gian có công thức II có thể được thu hồi và tái chế. Trái lại, chế phẩm chứa hỗn hợp gồm các hợp chất có công thức III và IV cần được tách bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất có công thức III cùng với sản phẩm phụ được dialkyl hóa không mong muốn có công thức IV.

Sơ đồ 1



Theo phương án khác, các hợp chất có công thức II có thể được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức I phản ứng với bis-*N,O*-trimethylsilylacetamid (BSA) ở nhiệt độ cao, như 70°C, trong thời gian khoảng 1 giờ, tiếp đó làm nguội và cho dung dịch chứa pyrimidinol được bảo vệ phản ứng với benzen sulfonyl clorua được thế, được tổng hợp bởi $R_1\text{-PhSO}_2\text{Cl}$, trong đó R_1

là như được xác định trên đây, ở nhiệt độ 20°C – 25°C. Theo một số phương án, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức I và BSA và sulfonyl clorua là khoảng 1:3:1,1, một cách tương ứng, và theo phương án khác tỷ lệ mol giảm giữa các chất phản ứng đến khoảng 1:1,1:1,1 có thể thu được hiệu suất được cải thiện hơn.



I

Thuật ngữ "alkyl" được dùng để chỉ mạch cacbon nhánh, không phân nhánh, hoặc vòng bão hoà, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, butyl, isopropyl, isobutyl, butyl bậc ba, pentyl, hexyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkenyl" được dùng để chỉ mạch cacbon nhánh, không phân nhánh hoặc vòng chứa một hoặc nhiều liên kết đôi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, propenyl, butenyl, isopropenyl, isobutenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "aryl" được dùng để chỉ vòng thơm, một vòng hoặc hai vòng bất kỳ, chứa 0 nguyên tử khác loại.

Thuật ngữ "dị vòng" được dùng để chỉ vòng thơm, không phải nhân thơm, một vòng, hai vòng bất kỳ, chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại.

Thuật ngữ "alkoxy" được dùng để chỉ phần tử thế –OR

Thuật ngữ "halogen" hoặc "halo" được dùng để chỉ một hoặc nhiều nguyên tử halogen, đã được xác định là F, Cl, Br, và I.

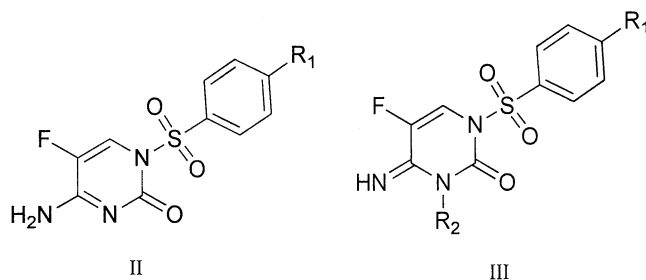
Thuật ngữ "haloalkyl" được dùng để chỉ an alkyl, được thế bằng Cl, F, I, hoặc Br hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

Trong bản mô tả này, việc đề cập đến các hợp chất có công thức I, II, III, và IV có nghĩa là bao gồm các chất đồng phân dị cấu quang học và các muối. Các muối làm ví dụ có thể bao gồm: hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua và các

muối tương tự. Ngoài ra, các hợp chất có công thức I, II, III, và IV có thể bao gồm các dạng hỗn biến.

Các hợp chất nhất định được bộc lộ trong bản mô tả này có thể có mặt dưới dạng một hoặc nhiều chất đồng phân. Người có hiểu biết trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng một chất đồng phân có thể là hoạt động hơn các chất khác. Cấu trúc được bộc lộ trong bản mô tả sáng chế này được đưa ra chỉ ở một dạng dị hình nhằm làm cho rõ ràng hơn, nhưng được dự định là đại diện cho tất cả các dạng dị hình và dạng hỗn biến của phân tử.

Theo một phương án làm ví dụ, sáng chế đề cập đến phương pháp tạo ra hợp chất có công thức III. Phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức II phản ứng với alkoxit của kim loại kiềm và chất alkyl hóa, và bước tạo ra hợp chất có công thức III:



trong đó R_1 được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức: ---H , ---CH_3 , và ---O---CH_3 ; và

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức: ---CH_3 , ---CD_3 , $\text{---CH}_2\text{CH}_3$, $\text{---CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, và $\text{---CH}_2\text{C}_4\text{H}_4\text{S}$.

Theo phương án cụ thể khác, bước phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 22°C đến 60°C.

Theo phương án cụ thể hơn trong số các phương án bất kỳ nêu trên, hỗn hợp phản ứng còn gồm dung môi được chọn từ nhóm bao gồm DMF, DMSO, DMA, NMP, và CH_3CN .

Theo phương án cụ thể hơn trong số các phương án bất kỳ nêu trên, alkoxit của kim loại kiềm được chọn từ nhóm bao gồm: KO^tBu , CH_3ONa , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{ONa}$,

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OLi}$, CH_3OLi , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OK}$ và $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{ONa}$.

Theo phương án cụ thể khác trong số các phương án bất kỳ nêu trên, chất alkyl hóa được chọn từ nhóm bao gồm: alkyl halogenua và benzyl halogenua.

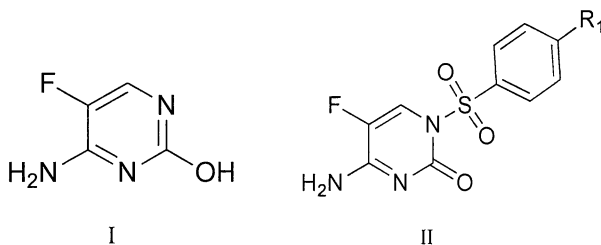
Theo phương án cụ thể khác trong số các phương án bất kỳ nêu trên, alkyl halogenua và benzyl halogenua được chọn từ metyl iodua (CH_3I), etyl iodua ($\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$), và benzyl bromua (BnBr).

Theo phương án cụ thể khác trong số các phương án bất kỳ nêu trên, alkoxit của kim loại kiềm là KO^tBu , và dung môi là DMF.

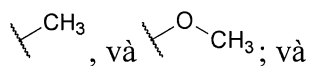
Theo phương án cụ thể khác trong số các phương án bất kỳ nêu trên, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức II và alkoxit của kim loại kiềm nằm trong khoảng từ 3:1 đến 1:1 và tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức II và chất alkyl hóa nằm trong khoảng từ 1:1 đến 3:1. Theo phương án cụ thể hơn, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức II và alkoxit của kim loại kiềm bazơ là khoảng 2:1, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức II và chất alkyl hóa là 1:3.

Theo phương án cụ thể hơn trong số các phương án bất kỳ nêu trên, phương pháp này còn bao gồm bước pha loãng hỗn hợp phản ứng hoàn toàn bằng CH_3CN và dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 2,5%. Theo phương án cụ thể hơn, tỷ lệ giữa DMF và CH_3CN nằm trong khoảng từ 1:1 đến 3:1 và tỷ lệ giữa DMF và dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 2,5% nằm trong khoảng từ 1:2 đến 2:1. Vẫn theo phương án cụ thể hơn, tỷ lệ giữa DMF và CH_3CN là khoảng 2:1 và tỷ lệ giữa DMF và dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 2,5% là khoảng 1:1.

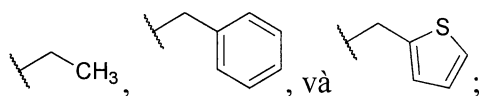
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức II. Phương pháp này bao gồm bao gồm bước cho hợp chất có công thức I phản ứng với bis-*N,O*-trimetylsilylaxetamid; và bước tạo ra hợp chất có công thức II.



trong đó R_1 được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức: ,



R_2 được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm có công thức: ---CH_3 , ---CD_3 ,



trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức I và bis-*N,O*-trimethylsilylacetamid (BSA) là 1:1,1 và bước phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 22°C đến 70°C.

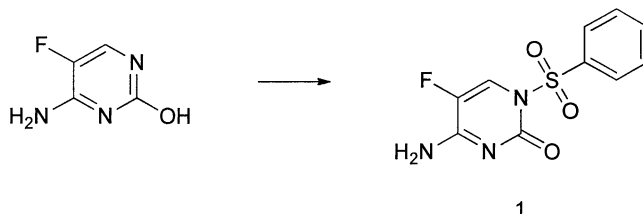
Theo phương án cụ thể khác, bước phản ứng còn bao gồm bước cho hợp chất có công thức I phản ứng với CH_3CN . Theo phương án khác cụ thể hơn, phương pháp này bao gồm bao gồm bước cho hỗn hợp phản ứng đã được xử lý bằng BSA phản ứng với arylsulfonyl clorua. Theo phương án cụ thể hơn, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức I và arylsulfonyl clorua nằm trong khoảng từ 1:2 đến 2:1. Theo phương án khác cụ thể hơn, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức I và arylsulfonyl clorua là 1:1,1.

Các phương án nêu trên chỉ được dự định làm ví dụ, và người có hiểu biết trong lĩnh vực này cần phải hiểu, hoặc có thể xác định được cách sử dụng nhiều thử nghiệm thông thường, nhiều dạng tương đương của hợp chất cụ thể, nguyên liệu, và các phương pháp. Các dạng tương đương này được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế và được bao hàm bởi phần yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Ví dụ thực hiện sáng chế

5-Flo-4-imino-3-(alkyl/alkyl được thế)-1-(arylsulfonyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-on như được thể hiện trong Ví dụ 1 – 2.

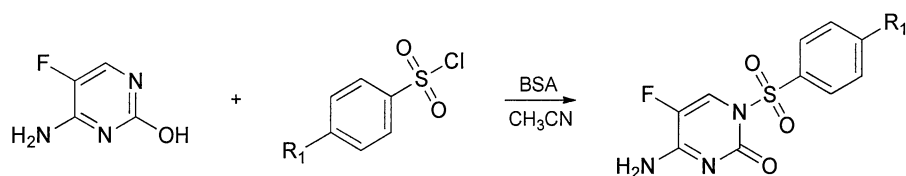
Ví dụ 1: Điều chế 4-amino-5-flo-1-(phenylsulfonyl)pyrimidin-2(1*H*)-on (**1**):



Bổ sung 5-floxytoxin (20,0 gam (g), 155 millimol (mmol)) và CH₃CN (100mL) vào bình đáy tròn khô dung tích 500 millilit (mL) được trang bị máy khuấy cơ học, đầu vào nitơ, phễu nạp liệu bổ sung, nhiệt kế và bình ngưng hồi lưu. Bổ sung một phần BSA (34,7g, 170mmol) vào hỗn hợp thu được và hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến 70°C và được khuấy trong 30 phút. Dung dịch đồng nhất thu được được làm lạnh đến 5°C bằng bể nước đá và được xử lý bằng từng giọt benzensulfonyl clorua. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C – 5°C trong 1 giờ và sau đó để qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù màu vàng nhạt thu được được rót vào H₂O lạnh (1,5 lít (L)) và được khuấy mạnh trong 1 giờ. Phần rắn thu được được thu gom bằng cách lọc trong chân không, được rửa bằng H₂O, và được làm khô trong chân không qua đêm ở 40°C để tạo ra 4-amino-5-flo-1-(phenylsulfonyl)pyrimidin-2(1*H*)-on (29,9 g, 72%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,35 – 8,26 (m, 2H), 8,07 – 7,98 (m, 2H), 7,84 – 7,74 (m, 1H), 7,72 – 7,61 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -163,46; ESIMS *m/z* 270 ([M+H]⁺).

Các hợp chất 1 – 3 nêu trong bảng 1a dưới đây được tạo ra theo phản ứng được mô tả trong Sơ đồ 1 và các phương pháp nêu mô tả trong Ví dụ 1. Dữ liệu mô tả đặc điểm đối với các hợp chất 1 – 3 được thể hiện trong Bảng 1b.

Sơ đồ 1



Bảng 1a

Số hợp chất	R ₁	Cảm quan	Hiệu suất (%)
1	H	Chất rắn dạng bột màu trắng	72
2	CH ₃	Chất rắn dạng bột màu trắng	61

3	OCH ₃	Chất rắn dạng bột màu trắng	57
---	------------------	-----------------------------	----

Bảng 1b

Số hợp chất	Phổ khối	¹ H NMR (δ) ^a	¹³ C NMR hoặc ¹⁹ F NMR (δ) ^{b,c}
1	ESIMS <i>m/z</i> 270 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,35 – 8,26 (m, 2H), 8,07 – 7,98 (m, 2H), 7,84 – 7,74 (m, 1H), 7,72 – 7,61 (m, 2H)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 163,46
2	ESIMS <i>m/z</i> 284 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,40 – 8,16 (m, 2H), 8,05 – 7,76 (m, 2H), 7,66 – 7,36 (m, 2H), 2,41 (s, 3H)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 163,62
3	ESIMS <i>m/z</i> 300 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (CDCl ₃) δ 8,10 – 7,91 (m, 2H), 7,73 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 7,11 – 6,94 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz, 3H)	¹⁹ F NMR (CDCl ₃) δ - 158,58

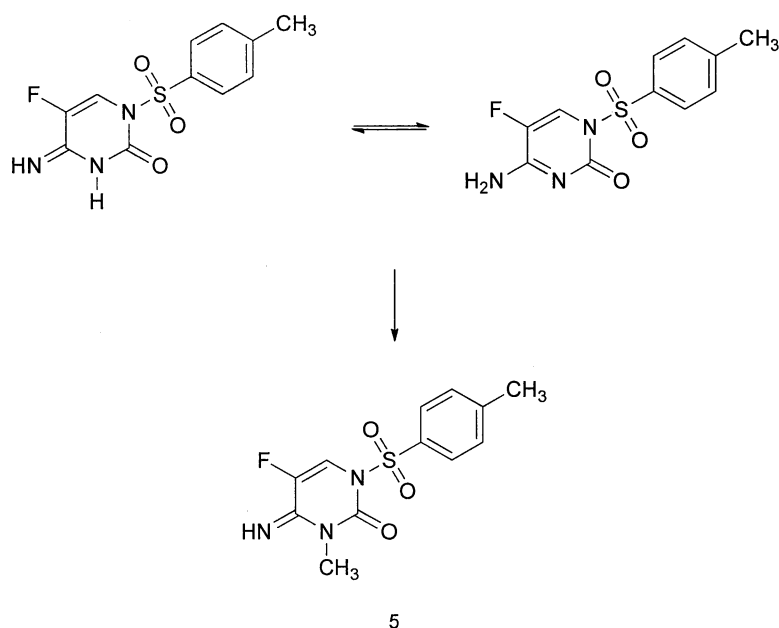
^a Toàn bộ dữ liệu ¹H NMR được đo ở 400 MHz trừ khi có ghi chú

khác.

^b Toàn bộ dữ liệu ¹³C NMR được đo ở 101 MHz trừ khi có ghi chú khác.

^c Toàn bộ dữ liệu ¹⁹F NMR được đo ở 376 MHz trừ khi có ghi chú khác.

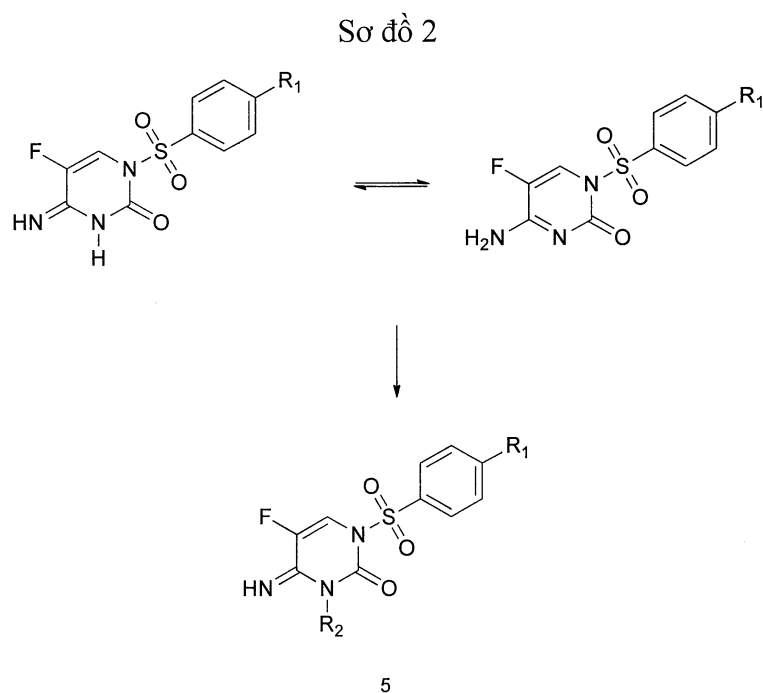
Ví dụ 2: Điều chế 5-flo-4-imino-3-metyl-1-tosyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-on (5):



Bổ sung CH₃I (8,52g, 60,0mmol) vào hỗn hợp chứa 4-amino-5-flo-1-tosylpyrimidin-2(1*H*)-on (5,66 g, 20mmol) và Li₂CO₃ (0,880 g, 12,0mmol) trong DMF (20mL), và hỗn hợp thu được được làm ấm đến 40°C và khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng CH₃CN (10mL), và được xử lý bằng dung dịch nước Na₂S₂O₃ 2,5% (20mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và các chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa bằng dung dịch nước CH₃CN (10% CH₃CN trong H₂O) và làm khô trong không khí trong 2 giờ. Bánh lọc được hoà tan trong CH₃CN (15mL) ở 40°C và dung dịch này được xử lý bằng H₂O

(30mL). Huyền phù thu được được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được khuấy trong 2,5 giờ và được lọc. Bánh lọc được rửa lại bằng 10% dung dịch nước CH_3CN và sau đó được làm khô trong chân không ở 50°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,70 g, 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng: mp $156 - 158^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 6,0, 0,6$ Hz, 1H), 7,95 – 7,89 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 2H), 3,12 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 2,42 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) -157,86 (s); ESIMS m/z 298 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Các hợp chất 4 – 6 nêu trong bảng 2a dưới đây đã được tạo ra theo phản ứng được mô tả trong Sơ đồ 2 và các phương pháp nêu mô tả trong Ví dụ 2. Dữ liệu mô tả đặc điểm đối với các hợp chất 4 – 6 được thể hiện trong Bảng 2b.



Bảng 2a

Số hợp chất	R_1	R_2	Cảm quan	Hiệu suất (%)
4	H	CH_3	chất rắn màu trắng	64
5	CH_3	CH_3	chất rắn màu trắng	45
6	OCH_3	CH_3	chất rắn màu trắng	62

Bảng 2b

Số hợp chất	Phổ khối	^1H NMR (δ) ^a	^{13}C NMR hoặc ^{19}F NMR (δ) ^{b,c}
4	ESIMS m/z 284 ([M+H] ⁺)	^1H NMR (CDCl_3) δ 8,14 – 8,02 (m, 2H), 7,88 – 7,67 (m, 3H), 7,67 – 7,50 (m, 2H), 3,31 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H)	^{19}F NMR (CDCl_3) δ - 158,05
5	ESIMS m/z 298 ([M+H] ⁺)	^1H NMR (CDCl_3) δ 8,54 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 6,0, 0,6$ Hz, 1H), 7,95 – 7,89 (m, 2H), 7,53 – 7,45 (m, 2H), 3,12 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H), 2,42 (s, 3H)	^{19}F NMR (CDCl_3) δ 157,86 (s)
6	ESIMS m/z 314 ([M+H] ⁺)	^1H NMR (CDCl_3) δ 8,10 – 7,91 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 7,11 – 6,94 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,32 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H)	^{19}F NMR (CDCl_3) δ - 158,58

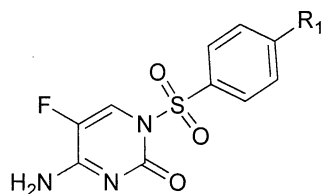
^aToàn bộ dữ liệu ^1H NMR được đo ở 400 MHz trừ khi có ghi chú khác.

^bToàn bộ dữ liệu ^{13}C NMR được đo ở 101 MHz trừ khi có ghi chú khác.

^c Toàn bộ dữ liệu ^{19}F NMR được đo ở 376 MHz trừ khi có ghi chú khác.

YÊU CẦU BẢO HỘ

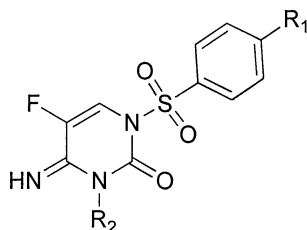
1. Phương pháp tạo ra hợp chất có công thức (III), bao gồm các bước: cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với alkoxit của kim loại kiềm và chất alkyl hóa,



II

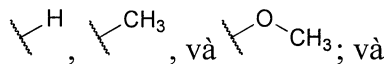
; và

tạo ra hợp chất có công thức (III):

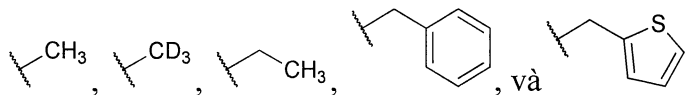


III

trong đó R_1 được chọn từ nhóm bao gồm:



R_2 được chọn từ nhóm bao gồm:



2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó R_1 là và R_2 là .

3. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó bước phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 22°C đến 60°C.

4. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 3, trong đó bước phản ứng còn có dung môi được chọn từ nhóm bao gồm: DMF, DMSO, DMA, NMP, và CH_3CN .

5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó dung môi được chọn từ nhóm bao gồm: DMF, DMA, và NMP.
6. Phương pháp theo điểm 4 hoặc 5, trong đó dung môi là DMF.
7. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 6, trong đó alkoxit của kim loại kiềm được chọn từ nhóm bao gồm: KO^tBu, CH₃ONa, CH₃CH₂ONa, CH₃CH₂OLi, CH₃OLi, CH₃CH₂OK, và CH₃CH₂ONa.
8. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-7, trong đó chất alkyl hóa được chọn từ nhóm bao gồm: alkyl halogenua và benzyl halogenua.
9. Phương pháp theo điểm 8, trong đó alkyl halogenua và benzyl halogenua được chọn từ nhóm bao gồm: metyl iotua, etyl iotua, và benzyl bromua.
10. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 9, trong đó chất alkyl hóa là alkyl halogenua và alkyl halogenua là metyl iotua.
11. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 tới 10, trong đó alkoxit của kim loại kiềm là KO^tBu, và dung môi là DMF.
12. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 11, trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức (II) và alkoxit của kim loại kiềm nằm trong khoảng từ 3:1 đến 1:1 và tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức (II) và chất alkyl hóa nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:3.
13. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-11, trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức (II) và alkoxit của kim loại kiềm là khoảng 2:1 và tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức (II) và chất alkyl hóa là khoảng 1:3.
14. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 13, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước pha loãng hỗn hợp phản ứng toàn toàn bằng CH₃CN và dung dịch nước Na₂S₂O₃ 2,5%.

15. Phương pháp theo điểm 14, trong đó tỷ lệ mol giữa DMF và CH_3CN nằm trong khoảng từ 1:1 đến 3:1 và tỷ lệ mol giữa DMF và dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 2,5% nằm trong khoảng từ 1:2 đến 2:1.

16. Phương pháp theo điểm 14 hoặc 15, trong đó tỷ lệ mol giữa DMF và CH_3CN là khoảng 2:1 và tỷ lệ mol giữa DMF và dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 2,5% là khoảng 1:1.

17. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

alkoxit của kim loại kiềm được chọn từ nhóm bao gồm: KO^tBu , CH_3ONa , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{ONa}$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OLi}$, CH_3OLi , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OK}$, và $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{ONa}$, trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức (II) và alkoxit của kim loại kiềm là khoảng 2:1, chất alkyl hóa là metyl iotua, trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức (II) so với chất alkyl hóa là khoảng 1:3, bước phản ứng còn có dung môi, trong đó dung môi là DMF, và

R_2 là .

18. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 17, trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức (II) và alkoxit của kim loại kiềm là 5:3.

19. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1, 17, hoặc 18, trong đó

R_1 là  và R_2 là .