



(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)



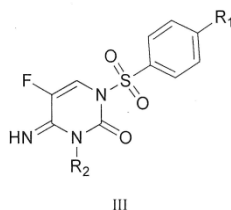
1-0030943

(51)⁷ C07D 409/06

(13) B

- (21) 1-2016-02804 (22) 29/12/2014
(86) PCT/US2014/072566 29/12/2014 (87) WO2015/103142 09/07/2015
(30) 61/922,582 31/12/2013 US; 61/922,572 31/12/2013 US
(45) 25/02/2022 407 (43) 26/09/2016 342A
(73) ADAMA MAKHTESHIM LTD. (IL)
P.O Box 60, 84100 Beer Sheva, Israel
(72) CHOY, Nakyeen (US); ROSS, JR., Ronald (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-ĐIHYĐROPYRIMIDIN-2(1H)-ON
(57) Sáng chế đề cập đến 5-flo-4-imino-3-(alkyl/alkyl được thế)-1 -(arylsulfonyl)-3,4-đihydropyrimidin-2(1H)-on và các quy trình điều chế chúng bằng cách dùng cacbonat của kim loại kiềm và chất alkyl hóa.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

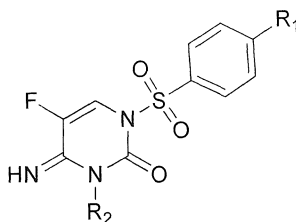
Sáng chế đề cập đến 5-flo-4-imino-3-(alkyl/alkyl được thế)-1-(arylsulfonyl)-3,4-dihiđropyrimidin-2(1*H*)-on và các quy trình điều chế chúng.

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.

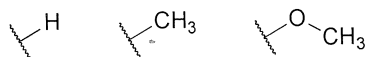
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế đề xuất 5-flo-4-imino-3-(alkyl/alkyl được thế)-1-(arylsulfonyl)-3,4-dihiđropyrimidin-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:

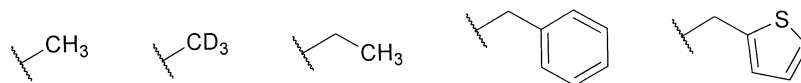


III

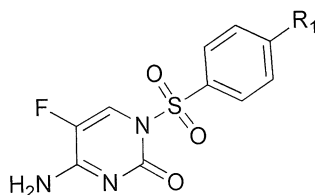
trong đó R₁ được chọn từ:



và R_2 được chọn từ:



bao gồm bước cho các hợp chất có công thức II phản ứng với bazơ, như cacbonat của kim loại kiềm, ví dụ, natri-, kali-, xesi-, và lithi cacbonat (lần lượt là Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , và Li_2CO_3) hoặc alkoxit kiềm, ví dụ, kali *tert*-butoxit (KO^tBu) và chất alkyl hóa, như alkyl halogenua có công thức $\text{R}_2\text{-X}$, 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*-dimetylformamit (DMF), dimetylsulfoxit (DMSO), dimetylaxetamit (DMA), *N*-metylpyrrolidon (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 3:1. 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°C đến 90°C , và theo các phương án khác, các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 22°C đến 60°C .



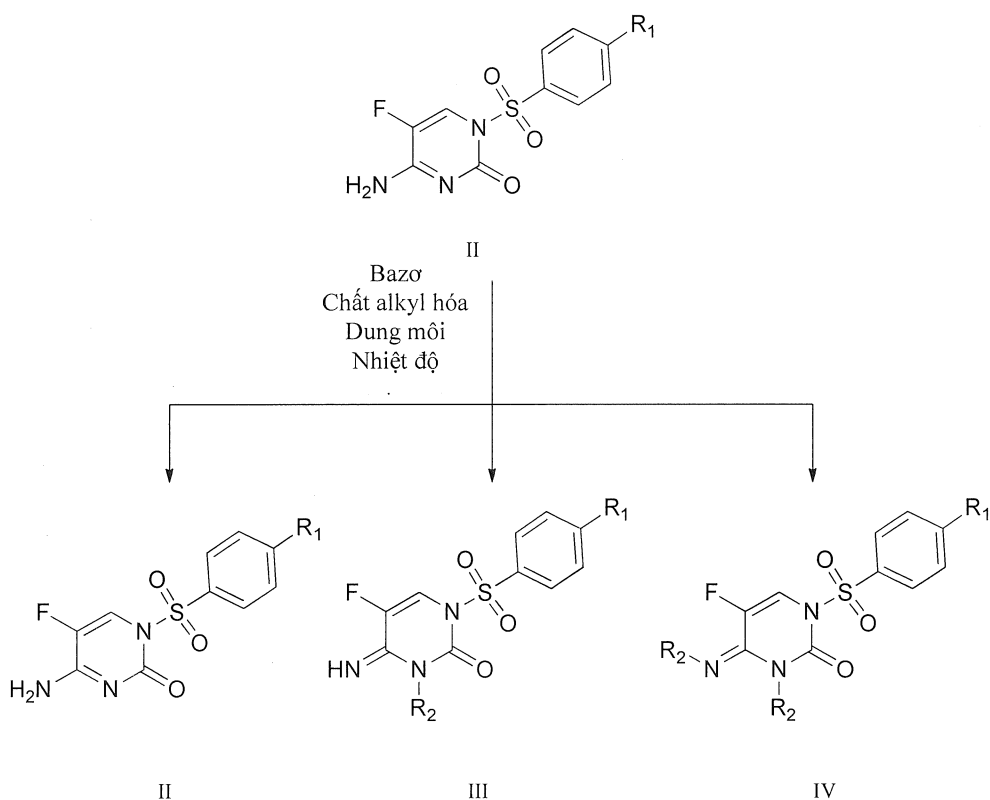
II

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 chứa 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 được ưu tiên, do quá trình tách và tinh chế có thể được thực hiện bằng cách làm 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.

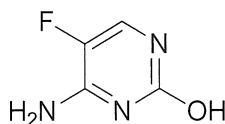
Sơ đồ 1.



Theo phương án khác, chế phẩm thô mong muốn, nghĩa là hỗn hợp gồm các hợp chất có công thức II và các hợp chất có công thức III, trong đó R_1 là metoxy (OCH_3) và R_2 là metyl (CH_3), thu được bằng cách cho hợp chất có công thức II phản ứng với Li_2CO_3 và metyl iotua (CH_3I) trong DMF (1,0M) với tỷ lệ

mol khoảng 1:0,6:3 ở 45°C. Khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, tiến hành pha loãng chế phẩm thô này bằng dung môi phân cực, không proton, như CH₃CN, trong đó tỷ lệ của CH₃CN:DMF nằm trong khoảng từ 2:1 đến 1:2, tiếp đó là dung dịch nước natri thiosulfat (Na₂S₂O₃) với độ pH nằm trong khoảng từ 8 đến 10,5, trong đó tỷ lệ khối lượng của dung dịch nước Na₂S₂O₃ 2,5%:DMF nằm trong khoảng từ 1:2 đến 3:1, để thu được phần kết tủa có thể tách được bằng cách lọc. Theo một phương án, tỷ lệ của CH₃CN:DMF là khoảng 1:2 và tỷ lệ của dung dịch nước Na₂S₂O₃ 2,5% :DMF là khoảng 1:1, và chất rắn thu được được tinh chế tiếp bằng cách kết tinh/kết tủa ra khỏi dung dịch ấm, ở nhiệt độ khoảng 30°C – 40°C, chứa chất rắn trong dung dịch chứa dung môi phân cực, không proton, như CH₃CN, bằng cách bổ sung nước (H₂O), trong đó tỷ lệ của H₂O:CH₃CN nằm trong khoảng từ 1:2 đến 3:1, để tạo ra hợp chất đã được tinh chế có công thức III, và theo phương án khác, tỷ lệ của H₂O:CH₃CN có ảnh hưởng tới quá trình kết tủa hợp chất có công thức III tinh khiết là khoảng 2:1.

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*-trimethylsilylaxetamit (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 R₁-PhSO₂Cl, trong đó R₁ là như được xác định trên đây, ở nhiệt độ khoảng 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 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.

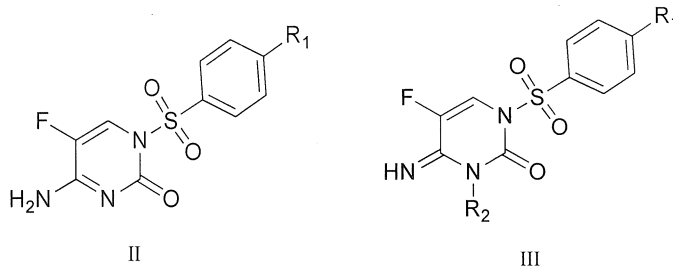
Thuật ngữ "haloalkyl" được dùng để chỉ alkyl, được thế bằng Cl, F, I, hoặc Br hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

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 cacbonat 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 , CH_2CH_3 ,
, và .

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

Theo phương án cụ thể hơn khác trong số các phương án bất kỳ nêu trên, cacbonat của kim loại kiềm được chọn từ nhóm bao gồm: Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 và Li_2CO_3 .

Theo phương án cụ thể hơn 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 nữa, alkyl halogenua và benzyl halogenua được chọn từ methyl iodua (CH_3I), ethyl iodua ($\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$) và benzyl bromua (BnBr).

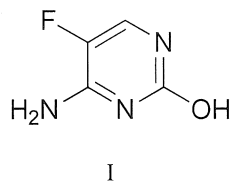
Theo phương án cụ thể hơn khác trong số các phương án bất kỳ nêu trên, cacbonat của kim loại kiềm bazơ là Cs_2CO_3 , và dung môi là DMF.

Theo phương án cụ thể hơn khác trong số các phương án bất kỳ nêu trên, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức II và cacbonat của kim loại kiềm bazơ 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 nữa, tỷ lệ mol

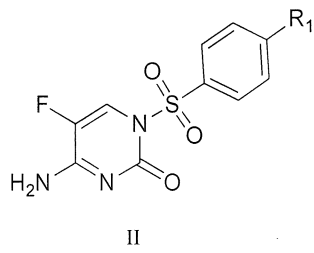
giữa hợp chất có công thức II và cacbonat của kim loại kiềm bazơ là khoảng 2:1, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức II và chất alkyl hóa là 1:3.

Theo phương án cụ thể hơn khác 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 nữa, 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 còn có bước cho hợp chất có công thức I phản ứng với bis-*N,O*-trimetylsilylaxetamit (BSA):



và bước tạo ra hợp chất có công thức II:



trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức I và bis-*N,O*-trimetylsilylaxetamit (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 này còn bao gồm bước cho hợp chất có công thức I phản ứng với CH_3CN .

Theo phương án cụ thể hơn khác trong số các phương án bất kỳ nêu trên, phương pháp này còn có bước cho hỗn hợp phản ứng đã được xử lý bằng BSA phản ứng với arylsulfonyl clorua.

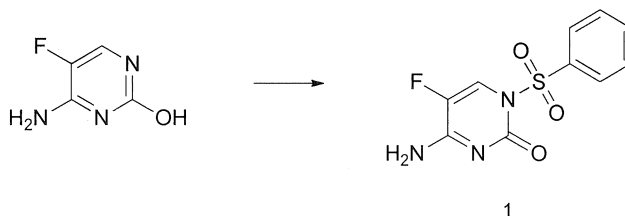
Theo phương án cụ thể hơn khác trong số các phương án bất kỳ nêu trên, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức I và arylsulfonyl clorua nằm trong khoảng từ 1:2 đến 2:1. Theo phương án cụ thể nữa, tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức I và arylsulfonyl clorua là 1:1,1.

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**):

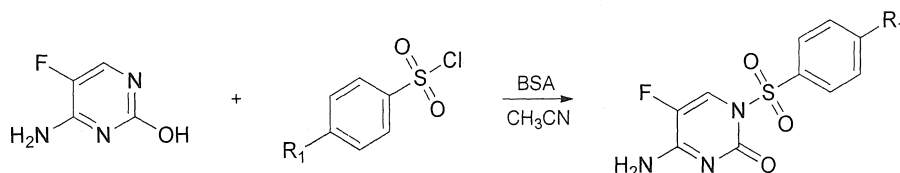


Bổ sung 5-floxytoxin (20,0 gam (g), 155 milimol (mmol)) và CH₃CN (100mL) vào bình đáy tròn khô dung tích 500 mililit (mL) được trang bị máy khuấy cơ học, đầu vào nitơ, phễu nạp liệu bổ sung, nhiệt kế và bình ngưng hồi lưu. Bổ sung một phần BSA (34,7 g, 170mmol) vào hỗn hợp thu được và hỗn hợp phản ứng 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, 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, $\text{DMSO}-d_6$) 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); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -163,46; ESIMS m/z 270 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

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	^1H NMR (δ) ^a	^{13}C NMR hoặc ^{19}F NMR (δ) ^{b,c}
-------------	----------	--	--

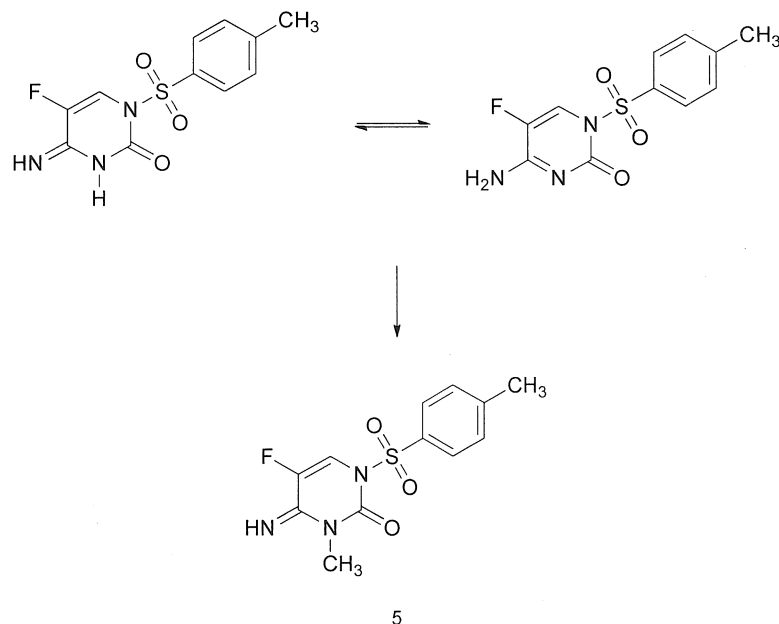
1	ESIMS m/z 270 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,35 – 8,26 (m, 2H), 8,07 – 7,98 (m, 2H), 7,84 – 7,74 (m, 1H), 7,72 – 7,61 (m, 2H)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 163,46
2	ESIMS m/z 284 ([M+H] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,40 – 8,16 (m, 2H), 8,05 – 7,76 (m, 2H), 7,66 – 7,36 (m, 2H), 2,41 (s, 3H)	¹⁹ F NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 163,62
3	ESIMS m/z 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.

^bToàn 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-dihiđropyrimidin-2(1*H*)-on (5):

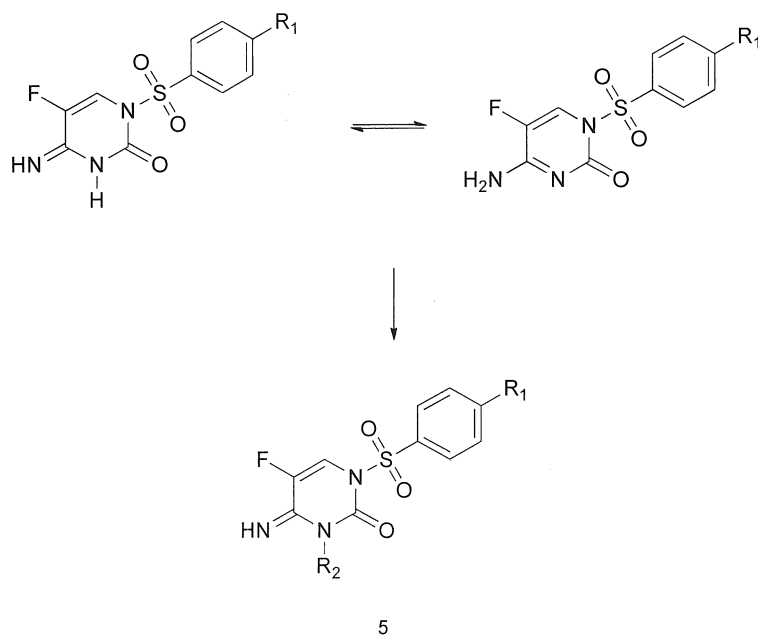


Bổ sung CH_3I (8,52 g, 60,0mmol) vào hỗn hợp gồm 4-amino-5-fluoro-1-tosylpyrimidin-2(1*H*)-on (5,66 g, 20mmol) và Li_2CO_3 (0,880 g, 12,0mmol) trong DMF (20mL), và hỗn hợp thu được được làm ấm đến 40°C và được khuấy trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng CH_3CN (10mL), và được xử lý bằng dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 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 CH_3CN (10% CH_3CN trong H_2O) và làm khô trong không khí trong 2 giờ. Bánh lọc được hoà tan trong CH_3CN (15mL) ở 40°C và dung dịch này được xử lý bằng H_2O (30mL). Huyền phù thu được được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 2,5 giờ và lọc. Bánh lọc được rửa lại bằng dung dịch nước CH_3CN 10% 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.

Sơ đồ 2.



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	¹ H NMR (δ) ^a	¹³ C NMR hoặc ¹⁹ F NMR (δ) ^{b,c}
-------------	----------	-------------------------------------	---

4	ESIMS m/z 284 ([M+H] ⁺)	¹ H 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] ⁺)	¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> 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 (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 157,86 (s)
6	ESIMS m/z 314 ([M+H] ⁺)	¹ H 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.

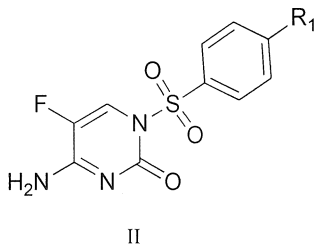
^bToàn bộ dữ liệu ¹³C NMR được đo ở 101 MHz trừ khi có ghi chú khác.

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

YÊU CẦU BẢO HỘ

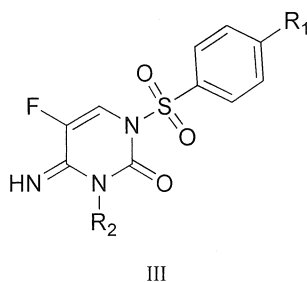
1. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (III), bao gồm các bước:

cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với cacbonat của kim loại kiềm và chất alkyl hóa,

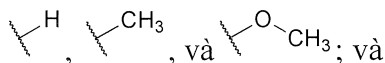


; và

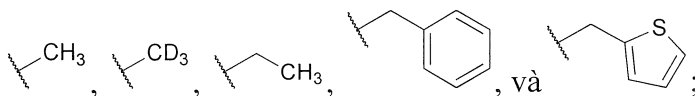
tạo ra hợp chất có công thức (III):



trong đó R₁ được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức:



R₂ được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất có công thức:



trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức (II) và cacbonat của kim loại kiềm nằm trong khoảng từ 3:1 đến 1:1.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó R₁ là và R₂ là .

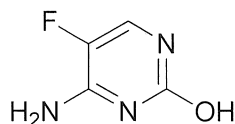
3. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó bước phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 22°C đến 60°C.

4. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 3, trong đó bước phản ứng còn chứa dung môi được chọn nhóm bao gồm: DMF, DMSO, DMA, NMP, và CH_3CN .
5. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 4, trong đó cacbonat của kim loại kiềm được chọn từ nhóm bao gồm: Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , và Li_2CO_3 .
6. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 5, trong đó cacbonat của kim loại kiềm là Li_2CO_3 .
7. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 6, trong đó chất alkyl hóa được chọn từ nhóm bao gồm: alkyl halogenua và benzyl halogenua.
8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó alkyl halogenua và benzyl halogenua được chọn từ nhóm bao gồm: metyl iodua, etyl iodua, và benzyl bromua.
9. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 4, 5, 7, hoặc 8, trong đó cacbonat của kim loại kiềm là Cs_2CO_3 và dung môi là DMF.
10. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 9, trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức (II) và chất alkyl hóa nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:3.
11. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 9, trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức II và cacbonat 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.
12. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 11, trong đó 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%.
13. Phương pháp theo điểm 12, trong đó 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.

14. Phương pháp theo điểm 12 hoặc 13, trong đó 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.

15. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 tới 14, trong đó hợp chất có công thức (II) được tạo ra bởi các bước:

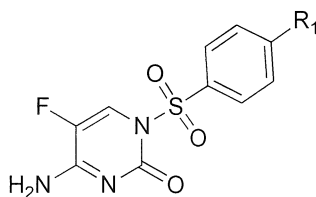
cho hợp chất có công thức (I):



I

phản ứng với bis-*N,O*-trimetylsilylaxetamid; và

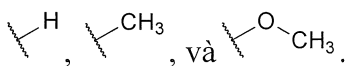
tạo ra hợp chất có công thức (II):



II

;

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



16. Phương pháp theo điểm 15, trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức (I) và bis-*N,O*-trimetylsilylaxetamid là 1:1,1.

17. Phương pháp theo điểm 15 hoặc 16, trong đó bước phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 22°C đến 70°C.

18. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 15 tới 17, trong đó bước phản ứng còn bao gồm việc cho hợp chất có công thức I phản ứng với CH_3CN .

19. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 15 tới 18, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước cho hỗn hợp đã được xử lý bằng bis-*N,O*-trimetylsilylaxetamid phản ứng với arylsulfonyl clorua.

20. Phương pháp theo điểm 19, trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức (I) và arylsulfonyl clorua nằm trong khoảng từ 1:2 đến 2:1.

21. Phương pháp theo điểm 19 hoặc 20, trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức (I) và arylsulfonyl clorua là khoảng 1:1,1.

22. Phương pháp theo điểm 1, trong đó:

cacbonat của kim loại kiềm là lithi cacbonat, trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức (II) và cacbonat của kim loại kiềm là khoảng 2:1;

chất alkyl hóa là metyl iđua, trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức (II) và chất alkyl hóa là khoảng 1:3;

bước phản ứng còn chứa dung môi, trong đó dung môi là DMF; và



23. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 22, trong đó tỷ lệ mol giữa hợp chất có công thức (II) và cacbonat của kim loại kiềm là 5:3.

24. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 22, hoặc 23, trong đó R_1 là

