



(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)



1-0031702

(51)⁸ C07C 303/36; C07C 303/38

(13) B

(21) 1-2018-00060

(22) 25/09/2015

(86) PCT/KR2015/010248 25/09/2015

(87) WO2017/003026 05/01/2017

(30) 10-2015-0093691 30/06/2015 KR

(45) 25/04/2022 409

(43) 26/04/2018 361A

(73) AMOREPACIFIC CORPORATION (KR)

106, Hangang-daero, Yongsan-gu, Seoul 140-777, Republic of Korea

(72) WOO, Byoung Young (KR); LEE, Ki-Wha (KR); SHIN, Kwang-Hyun (KR); CHOI, Joonho (KR); CHO, Wonkyung (KR); PARK, Miyoung (KR); PARK, Young-Ho (KR).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ N-(4-AXETYL-2,6-DIFLOPHENYL)METANSULFONAMIT

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)-metan-sulfonamit, phương pháp này bao gồm bước cho 3,4,5-trifloaxetophenon phản ứng với metansulfonamit với sự có mặt của dung môi nitril. Phương pháp điều chế theo sáng chế cho phép INT-1 được tạo ra một cách dễ dàng với hiệu suất cao, không cần chất xúc tác kim loại và không tạo ra tạp chất. Do đó, vì là phương pháp kinh tế hơn các phương pháp khác ở chỗ không sử dụng chất xúc tác kim loại và có thể thu được INT-1 với hiệu suất cao, phương pháp này có thể hữu ích trong lĩnh vực điều chế INT-1.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế N-(4-axetyl-2,6-diflo-phenyl)-metansulfonamit.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

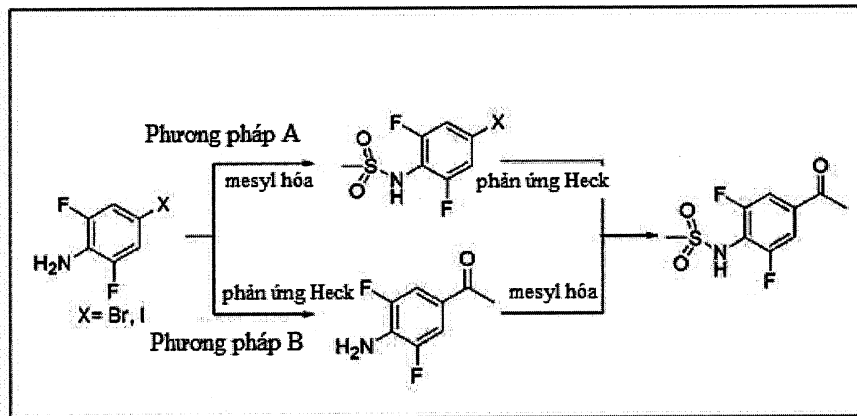
Phương pháp điều chế N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)metansulfonamit thường sử dụng phản ứng Heck và metan sulfonat hóa như được thể hiện trong Sơ đồ 1.

Nói chung, trong phản ứng đưa metansulfon vào nhóm amin, nhóm metansulfon có thể được đưa vào một cách dễ dàng bằng cách sử dụng metansulfonyl clorua. Tương tự, phản ứng Heck, là phản ứng cho phép đưa một cách dễ dàng nhóm axetyl vào hợp chất có cấu trúc aryl halogenua, là phương pháp được sử dụng rộng rãi nhất để điều chế (4-axetyl-2,6-diflophenyl)metansulfonamit bởi vì nó cho phép đưa nhóm axetyl vào một cách tương đối dễ dàng.

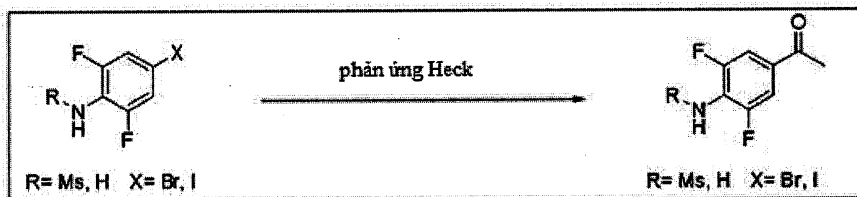
Tuy nhiên, trong phương pháp nêu trên, methansulfonyl clorua, là đã được biết là hóa chất gây ung thư, đã được phân loại là chất gây ung thư. Do vậy, các hợp chất trên cơ sở metansulfonyl clorua cần phải đưa ra được các dữ liệu chứng minh độ an toàn một cách rõ ràng. Do đó, tốt hơn là sản xuất ra hợp chất có độ an toàn cao, nếu có thể.

Phản ứng Heck cho phép đưa một cách hữu hiệu axetyl vào quá trình điều chế N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)metansulfonamit. Tuy nhiên, do nó đòi hỏi phải sử dụng chất xúc tác kim loại paladi, là chất xúc tác kim loại quý đắt tiền, như vậy là không kinh tế và không thuận lợi để sử dụng trong quy trình thương mại. Thêm vào đó, phương pháp đưa axetyl vào aryl halogenua có hạn chế là sử dụng các phản ứng cơ kim giống nhau bởi vì nó chủ yếu sử dụng các chất xúc tác kim loại quý.

Sơ đồ 1



Phản ứng chính



Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1

Đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2015-0093691

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để giải quyết các vấn đề nêu trên, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)metansulfonamit (INT-1) trong thời gian ngắn mà không cần sử dụng các chất gây ung thư và chất xúc tác cơ kim đắt tiền.

Để đạt được mục đích nêu trên, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)metansulfonamit (INT-1) bao gồm bước cho 3,4,5-trifloaxetophenon phản ứng với metansulfonamit trong dung môi không proton phân cực.

Hiệu quả của sáng chế

Theo một khía cạnh của sáng chế, có thể dễ dàng điều chế INT-1 với hiệu suất cao, và đặc biệt, có thể điều chế INT-1 mà không cần chất xúc tác kim loại và không tạo ra tạp chất.

Mô tả chi tiết sáng chế

Đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2015-0093691, nộp ngày 5 tháng 6 năm 2015, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó cho tất cả các mục đích. Đơn này cũng yêu cầu hưởng quyền ưu tiên từ đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2015-0093691, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn đến toàn bộ nội dung của nó.

Các phương án

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)metansulfonamit (INT-1) bao gồm bước cho 3,4,5-trifloaxetophenon phản ứng với metansulfonamit trong dung môi không proton phân cực.

Theo một khía cạnh của sáng chế, dung môi không proton phân cực có thể là ít nhất một dung môi được chọn từ nhóm bao gồm dung môi nitril, dimetyl sulfoxit, axeton, etyl axetat, tetrahydrofuran, và dimetylformamit.

Theo một khía cạnh của sáng chế, dung môi nitril có thể là ít nhất một dung môi được chọn từ nhóm bao gồm axetonitril, propionitril, butyronitril, benzonitril, hexannitril, và acrylonitril. Đặc biệt, theo một khía cạnh của sáng chế, dung môi nitril có thể là axetonitril.

Dung môi không proton phân cực có thể là dung môi nitril hoặc dimetyl sulfoxit.

Theo một khía cạnh của sáng chế, dung môi không proton phân cực có thể là axetonitril hoặc dimetyl sulfoxit.

Theo một khía cạnh của sáng chế, metansulfonamit có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đương lượng đến 2 đương lượng trên mỗi đương lượng 3,4,5-trifloaxetophenon. Cụ thể, theo một khía cạnh của sáng chế, metansulfonamit có thể được sử dụng với lượng bằng 0,1 đương lượng hoặc lớn hơn, 0,2 đương lượng hoặc

lớn hơn, 0,3 đương lượng hoặc lớn hơn, 0,4 đương lượng hoặc lớn hơn, 0,5 đương lượng hoặc lớn hơn, 0,6 đương lượng hoặc lớn hơn, 0,7 đương lượng hoặc lớn hơn, 0,8 đương lượng hoặc lớn hơn, 0,9 đương lượng hoặc lớn hơn, 1,0 đương lượng hoặc lớn hơn, 1,1 đương lượng hoặc lớn hơn, 1,2 đương lượng hoặc lớn hơn, 1,3 đương lượng hoặc lớn hơn, 1,4 đương lượng hoặc lớn hơn, 1,5 đương lượng hoặc lớn hơn, 1,6 đương lượng hoặc lớn hơn, 1,7 đương lượng hoặc lớn hơn, 1,8 đương lượng hoặc lớn hơn, 1,9 đương lượng hoặc lớn hơn, 2,0 đương lượng hoặc lớn hơn, 2,5 đương lượng hoặc lớn hơn, hoặc 3,0 đương lượng hoặc lớn hơn, hoặc 3,0 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 2,5 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 2,0 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 1,9 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 1,8 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 1,7 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 1,6 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 1,5 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 1,4 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 1,3 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 1,2 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 1,1 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 1,0 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 0,9 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 0,8 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 0,7 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 0,6 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 0,5 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 0,4 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 0,3 đương lượng hoặc nhỏ hơn, 0,2 đương lượng hoặc nhỏ hơn, hoặc 0,1 đương lượng hoặc nhỏ hơn, trên mỗi đương lượng 3,4,5-trifloaxetophenon.

Theo một khía cạnh của sáng chế, bước này được tiến hành trong khi bổ sung kali cacbonat.

Theo một khía cạnh của sáng chế, phản ứng của phương pháp này có thể được tiến hành mà không cần chất xúc tác kim loại. Cụ thể, theo một khía cạnh của sáng chế, chất xúc tác kim loại có thể là paladi (Pd), rodi (Rh), hoặc platin (Pt).

Theo một khía cạnh của sáng chế, lượng dung môi gấp từ 2 đến 10 lần (thể tích/khối lượng) tổng khối lượng của 3,4,5-trifloaxetophenon và metansulfonamit.

Theo một khía cạnh của sáng chế, lượng dung môi có thể gấp hai lần hoặc lớn hơn, ba lần hoặc lớn hơn, bốn lần hoặc lớn hơn, năm lần hoặc lớn hơn, sáu lần hoặc lớn hơn, bảy lần hoặc lớn hơn, tám lần hoặc lớn hơn, chín lần hoặc lớn hơn, mười lần hoặc lớn hơn, hoặc 15 lần hoặc lớn hơn và 15 lần hoặc nhỏ hơn, mười lần hoặc nhỏ hơn, chín lần hoặc nhỏ hơn, tám lần hoặc nhỏ hơn, bảy lần hoặc nhỏ hơn, sáu lần hoặc

nhỏ hơn, năm lần hoặc nhỏ hơn, bốn lần hoặc nhỏ hơn, ba lần hoặc nhỏ hơn, hoặc hai lần hoặc nhỏ hơn tổng khối lượng của 3,4,5-trifloaxetophenon và metansulfonamit.

Theo một khía cạnh của sáng chế, phản ứng này có thể được tiến hành trong khi gia nhiệt và hồi lưu trong thời gian từ 6 đến 12 giờ.

Theo một khía cạnh của sáng chế, phản ứng này có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 130°C. Cụ thể, nhiệt độ phản ứng có thể là 80°C hoặc lớn hơn, 90°C hoặc lớn hơn, 100°C hoặc lớn hơn, 110°C hoặc lớn hơn, 120°C hoặc lớn hơn, 130°C hoặc lớn hơn, 140°C hoặc lớn hơn, hoặc 150°C hoặc lớn hơn và 150°C hoặc nhỏ hơn, 140°C hoặc nhỏ hơn, 130°C hoặc nhỏ hơn, 120°C hoặc nhỏ hơn, 110°C hoặc nhỏ hơn, 100°C hoặc nhỏ hơn, 90°C hoặc nhỏ hơn, hoặc 80°C hoặc nhỏ hơn. Cụ thể, thời gian phản ứng có thể là 2 giờ hoặc lớn hơn, 3 giờ hoặc lớn hơn, 4 giờ hoặc lớn hơn, 5 giờ hoặc lớn hơn, 6 giờ hoặc lớn hơn, hoặc 7 giờ hoặc lớn hơn và 8 giờ hoặc nhỏ hơn, 7 giờ hoặc nhỏ hơn, 6 giờ hoặc nhỏ hơn, 5 giờ hoặc nhỏ hơn, 4 giờ hoặc nhỏ hơn, 3 giờ hoặc nhỏ hơn, hoặc 2 giờ hoặc nhỏ hơn.

Theo một khía cạnh của sáng chế, thuật ngữ “N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)-metansulfonamit” có thể được sử dụng như nhau với INT-1. Nó có thể đề cập đến hợp chất có số CAS là 956901-21-6 và khối lượng phân tử là 249,23 Da.

Theo một khía cạnh của sáng chế, thuật ngữ “3,4,5-trifloaxetophenon” có thể đề cập đến hợp chất có số CAS là 220141-73-1 và khối lượng phân tử là 174,12 Da.

Theo một khía cạnh của sáng chế, metansulfonamit có thể đề cập đến hợp chất có số CAS là 3144-09-0 và khối lượng phân tử là 95,12 Da.

Theo một khía cạnh của sáng chế, phương pháp điều chế nêu trên có thể được thực hiện theo các bước sau:

(1) hòa tan 3,4,5-trifloaxetophenon trong dung môi nitril, bổ sung metansulfonamit và kali cacbonat, và gia nhiệt và đun hồi lưu hỗn hợp này để thực hiện phản ứng;

(2) làm nguội hỗn hợp phản ứng này xuống nhiệt độ trong phòng sau khi kết thúc phản ứng của bước (1);

(3) bổ sung etyl axetat và axit clohydric vào dung dịch phản ứng đã làm nguội để tách lớp hữu cơ ra khỏi lớp nước;

(3-1) bổ sung etyl axetat vào lớp nước đã tách để tách lớp hữu cơ khác;

(4) trộn các lớp hữu cơ tách được ở bước (3) và (3-1) với nhau, rửa chúng bằng nước và nước muối, bổ sung magie sulfat, và tiếp theo, khuấy chúng;

(5) lọc các lớp hữu cơ đã khuấy và cô đặc chúng trong điều kiện áp suất giảm;

(6) hòa tan chất rắn đã cô đặc trong etyl axetat, bổ sung hexan, và khuấy chúng để kết tủa; và

(7) lọc chất rắn đã kết tủa để thu được hợp chất INT-1.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, quy trình điều chế và hiệu quả của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn có dựa vào các Ví dụ và Ví dụ thử nghiệm. Tuy nhiên, các Ví dụ và các Ví dụ thử nghiệm được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa để tạo điều kiện thuận lợi cho việc hiểu sáng chế, và phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Ví dụ 1: Điều chế INT-1

88,8 g (510 mmol) 3,4,5-trifloaxetophenon (Alfa Chemistry) được hòa tan trong 450 ml axetonitril (Sigma Aldrich) trong bình phản ứng đáy tròn dung tích 3 lít và bổ sung 72,83 g (764,99 mmol, 1,5 đương lượng) metansulfonamit (Sigma Aldrich) và 140,94 g (1019,99 mmol, 2 đương lượng) kali cacbonat (Sigma Aldrich) vào. Tiếp theo, gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ hồi lưu ở nhiệt độ bên ngoài là 95°C trong 5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, làm nguội hỗn hợp này xuống nhiệt độ trong phòng (25°C). Bổ sung 900 ml etyl axetat (Sigma Aldrich) và 900 ml dung dịch axit clohydric 2N vào dung dịch phản ứng đã làm nguội, và tách lớp hữu cơ ra khỏi lớp nước. 400 ml etyl axetat được bổ sung vào lớp nước đã tách, và tiếp theo, lớp hữu cơ khác được tách ra. Lớp hữu cơ kết hợp bằng cách trộn các lớp hữu cơ tách được từ hai bước này được rửa bằng 400 ml nước và 400 ml nước muối bão hòa, và bổ sung 5 g magie sulfat vào. Sau khi khuấy, lọc hỗn hợp này bằng phễu Büchner, tiếp theo cô đặc trong điều kiện áp suất giảm ở 40°C và áp suất 10 Torr (1,33 kPa). Chất rắn đã cô được hòa tan trong

450 ml etyl axetat, bổ sung 1440 ml hexan vào, và khuấy hỗn hợp này để kết tủa. Lọc chất rắn kết tủa để thu được 103,95 g (81%) chất rắn màu vàng.

Chất rắn màu vàng thu được như vậy được cho qua phép đo NMR sử dụng quang phổ kế NMR Bruker 400 MHz. Dữ liệu NMR như sau:

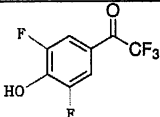
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7,94 (d, $J=2,5$ Hz, 2H), 6,81 (d, $J=11,6$ Hz, 1H), 3,13-4,19 (br s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Ví dụ 2 đến 12

Sử dụng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp của Ví dụ 1 ngoại trừ các dung môi được thể hiện trong Bảng 1 sau được sử dụng thay cho axetonitril (ACN) để thu được chất rắn màu vàng với hiệu suất tương ứng trong Bảng 1.

Bảng 1 dưới đây thể hiện các dung môi được sử dụng, điều kiện phản ứng, hiệu suất, và tạp chất trong mỗi ví dụ.

Bảng 1

	Dung môi	Nhiệt độ (°C)	Thời gian	NH ₂ MS (đương lượng)	K ₂ CO ₃ (đương lượng)	Sản lượng	Tạp chất
Ví dụ 1	ACN	hồi lưu	9	1,5	2	~81%	x
Ví dụ 2	t-BuOH	hồi lưu	9	1,5	2	~24%	
Ví dụ 3	DME	hồi lưu	9	1,5	2	~27%	
Ví dụ 4	NMP:	120	9	1,5	2	~54%	
Ví dụ 5	DMSO	120	9	1,5	2	~75%	
Ví dụ 6	MeOH	hồi lưu	9	1,5	2	~20%	
Ví dụ 7	EtOH	hồi lưu	9	1,5	2	~25%	
Ví dụ 8	n-BuOH	hồi lưu	9	1,5	2	~45%	
Ví dụ 9	THF	hồi lưu	9	1,5	2	~46%	
Ví dụ 10	AXETON	hồi lưu	9	1,5	2	~47%	
Ví dụ 11	DMF	120	9	1,5	2	~67%	
Ví dụ 12	Etylaxetat	hồi lưu	9	1,5	2	~51%	

* DME: dimetoxietan

NMP: N-metyl-2-pyrrolidon

hồi lưu: hồi lưu trong khi gia nhiệt

THF: tetrahydrofuran

DMF: dimetylformamit

Ví dụ 13 đến 19

Tiến hành phương pháp điều chế tương tự với phương pháp của Ví dụ 1, ngoại trừ axetonitril và DMSO lần lượt được sử dụng làm dung môi và tỷ lệ đương lượng của metansulfonamit trên mỗi đương lượng 3,4,5-trifloaxetophenon được điều chỉnh. Thu được chất rắn màu vàng trong mỗi thử nghiệm. Bảng 2 dưới đây thể hiện các dung môi được sử dụng, điều kiện phản ứng, hiệu suất và tạp chất trong các ví dụ từ Ví dụ 13 đến 19.

Bảng 2

	Dung môi	Nhiệt độ (°C)	Thời gian	NH ₂ MS (đương lượng)	K ₂ CO ₃ (đương lượng)	Sản lượng	Tạp chất
Ví dụ 13	ACN	hồi lưu	9	1,0	2	64	-
Ví dụ 14	ACN	hồi lưu	9	1,2	2	77	-
Ví dụ 15	ACN	hồi lưu	9	2,0	2	80	-
Ví dụ 16	DMSO:	120	9	1,0	2	81	<0,5
Ví dụ 17	DMSO:	120	9	1,2	2	80	<0,5
Ví dụ 18	DMSO:	120	9	2,0	2	78	~5%
Ví dụ 19	DMSO:	120	9	3,0	2	75	~7%

Bảng 1 cho thấy các Ví dụ 6 đến 8, được tiến hành với các dung môi hữu cơ thường được sử dụng trong các phản ứng hóa hữu cơ, thu được với hiệu suất thấp. Trong bước amin hóa aryl halogenua của phương pháp theo sáng chế, không có nito trong vùng phụ cận của halogen của các chất phản ứng, và do vậy, chất xúc tác kim loại như paladi là cần có để thu được hiệu suất phản ứng cao. Khi phản ứng này được tiến hành mà không cần chất xúc tác kim loại như vậy, sẽ thu được INT-1 với hiệu suất thấp như trong các Ví dụ 6 đến 8.

Ngoài ra, Bảng 1 còn cho thấy khi THF, axeton, DMF, và etyl axetat được sử dụng làm dung môi không proton phân cực, có thể thu được INT-1 bằng bước cho 3,4,5-trifloaxetophenon phản ứng với metansulfonamit, mặc dù hiệu suất không cao. DMF cho thấy đem lại hiệu suất cao nhất trong số này. Các kết quả này cho thấy rằng INT-1, là mục đích của sáng chế, có thể được tổng hợp khi sử dụng dung môi không proton phân cực.

Các kết quả của Ví dụ 5 cho thấy rằng khi dung môi DMSO được sử dụng, có thể thu được INT-1 với hiệu suất cao hơn các dung môi khác. Tuy nhiên, trong trường

hợp sử dụng DMSO, các tạp chất như 3,5-diflo-4-hydroxyaxetophenon được tạo ra, làm cho khó thu được INT-1 tinh khiết hoàn toàn.

Trái lại, khi axetonitril được sử dụng làm dung môi nitril theo Ví dụ 1, thu được INT-1 với hiệu suất cao đáng kể là 81% mà không tạo ra tạp chất như 3,5-diflo-4-hydroxyaxetophenon, cho thấy rằng có thể thu được INT-1 tinh khiết hoàn toàn.

Bảng 2 thể hiện hiệu suất điều chế INT-1 và mức độ tạo thành tạp chất khi sử dụng axetonitril hoặc DMSO làm dung môi với đương lượng metansulfonamit khác nhau. Cụ thể, khi axetonitril được sử dụng làm dung môi (các Ví dụ 13 đến 15), hiệu suất tăng do đương lượng metansulfonamit tăng. Khi so sánh các kết quả này với các kết quả trên Bảng 1, khi đương lượng metansulfonamit là 1,5, sẽ đạt được hiệu suất tối đa.

Thêm vào đó, khi dung môi là DMSO (các Ví dụ 16 từ 19), do tỷ lệ đương lượng metansulfonamit với đương lượng của 3,4,5-trifloaxetophenon tăng, hiệu suất của INT-1 giảm. Đặc biệt, khi đương lượng của metansulfonamit là 1,0 và 1,2, lượng tạp chất của các hợp chất được thể hiện trong Bảng 1 là 0,5% hoặc nhỏ hơn, có nghĩa là, hầu như không có tạp chất. Trái lại, khi đương lượng của metansulfonamit là 2,0 hoặc lớn hơn, lượng tạp chất tăng đến 5% và 7%. Lượng tạp chất sẽ khác nhau khoảng 10 lần giữa hai trường hợp này. Các kết quả này cho thấy rằng khi sử dụng dung môi DMSO, có thể thu được INT-1 với hiệu suất cao và lượng tạp chất thấp khi đương lượng của metansulfonamit nhỏ hơn 2,0.

Do đó, phương pháp điều chế theo một khía cạnh của sáng chế cho phép thu được INT-1 tinh khiết với hiệu suất cao mà không tạo ra tạp chất, mặc dù nó không sử dụng chất xúc tác kim loại.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)metansulfonamit (INT-1) bao gồm bước cho 3,4,5-trifloaxetophenon phản ứng với metansulfonamit trong dung môi không proton phân cực,

trong đó dung môi không proton phân cực là axetonitril,

trong đó metansulfonamit được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đương lượng đến 2 đương lượng trên mỗi đương lượng 3,4,5-trifloaxetophenon,

trong đó thể tích dung môi gấp từ 2 đến 10 lần giá trị số của tổng khối lượng của 3,4,5-trifloaxetophenon và metansulfonamit,

trong đó bước này được tiến hành trong khi bổ sung kali cacbonat,

trong đó phản ứng này được tiến hành trong khi gia nhiệt và hồi lưu trong thời gian từ 6 đến 12 giờ, và,

trong đó phản ứng này được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80°C đến 130°C.

2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó metansulfonamit được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đương lượng đến 1,5 đương lượng trên mỗi đương lượng 3,4,5-trifloaxetophenon.

3. Phương pháp theo điểm 1, trong đó phản ứng này được tiến hành mà không cần chất xúc tác kim loại.

4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó chất xúc tác kim loại là paladi (Pd), rodi (Rh), hoặc platin (Pt).