(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201691351 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2016.12.30

(22) Дата подачи заявки
2014.12.29

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

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

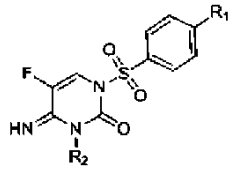
(31) **61/922,572; 61/922,582**
(32) **2013.12.31**
(33) **US**
(86) **PCT/US2014/072569**
(87) **WO 2015/103144 2015.07.09**

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

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

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

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



III

201691351 A1

201691351 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 №№ 61/922572 и 61/922582, каждая из которых подана 31 декабря 2013 г., и раскрытия которых явным образом включены в данный документ посредством ссылки.

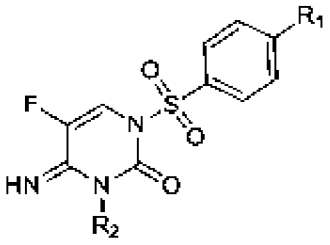
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[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

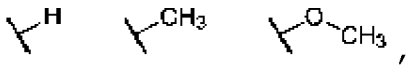
[0003] Заявка на патент США с серийным номером 13/090616, публикация патента США № 2011/0263627, описывает наряду с прочим некоторые соединения N3-замещенного-N1-сульфонил-5-фторпиримидинона и их применение в качестве фунгицидов. Раскрытие заявки явным образом включено посредством ссылки в данный документ. 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-фторпиримидиноновых фунгицидов и родственных соединений, например, с использованием 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:

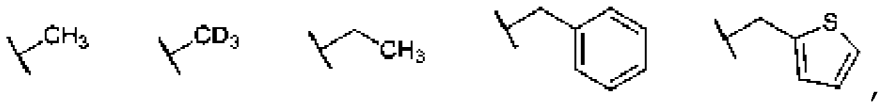


III

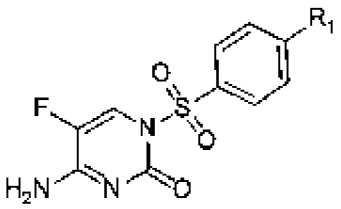
где R_1 выбирают из:



и R_2 выбирают из:



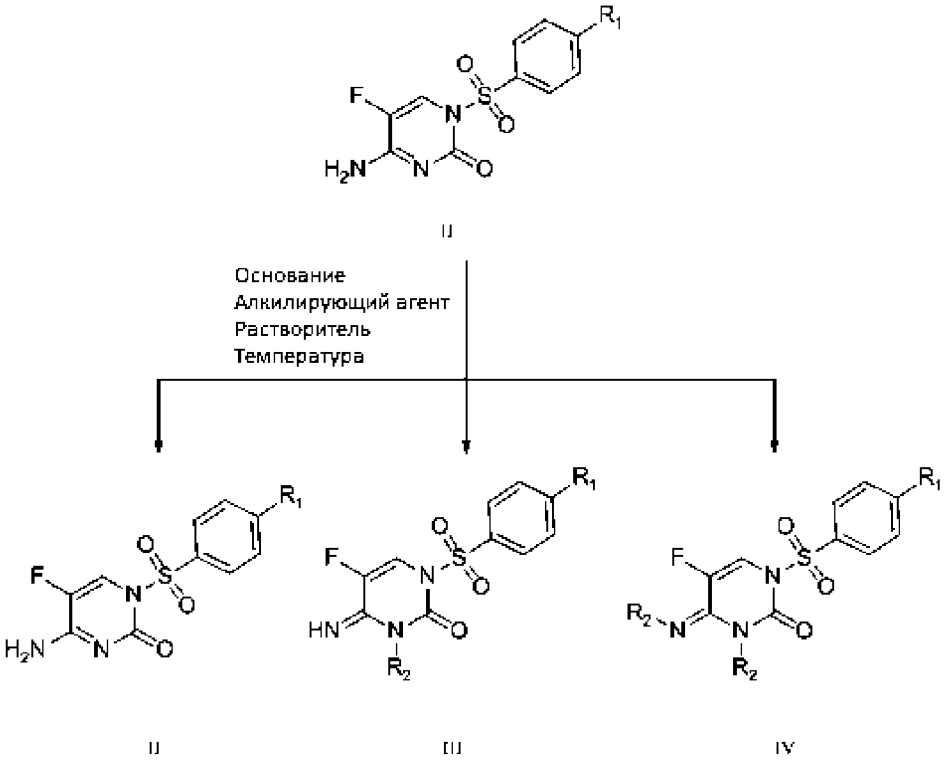
который включает в себя взаимодействие соединений Формулы II с основанием, таким как карбонат щелочного металла, например, карбонат натрия, калия, цезия и лития (Na_2CO_3, K_2CO_3, Cs_2CO_3, и Li_2CO_3, соответственно), или алкоксид щелочного металла, например, трет-бутоксид калия (KO^tBu), и алкилирующим агентом, таким как алкилгалогенид Формулы R_2-X, где R_2 является таким же, как определено ранее, и X представляет собой галоген, например, йод, бром, и хлор, в полярном растворителе, таком как N,N-диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), диметилацетамид (DMA), N-метилпирролидон (NMP), ацетонитрил (CH_3CN) 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 приблизительно 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] Специалистам 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.

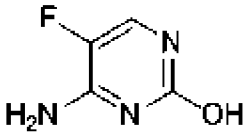


II III IV

[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 М) в молярном соотношении приблизительно 1:0,6:3 при 45°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°C-40°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°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 20-25°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.



[

[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 0 гетероатомов.

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

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

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

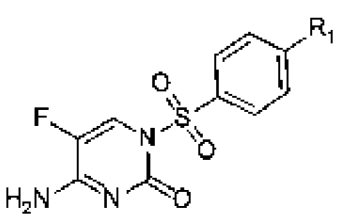
[0014] Термин "галогеноалкил" относится к алкилу, который замещен посредством Cl, F, I, или Br или любой их комбинации.

[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.

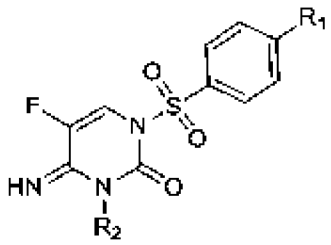
[0016] Некоторые соединения, раскрытые в данном документе

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.

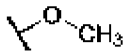
[0017] В одном приводимом в качестве примера варианте осуществления, предоставлен способ получения соединений Формулы III. Способ включает в себя взаимодействие соединения Формулы II с алкоксидом щелочного металла и алкилирующим агентом; и собственно получение соединения Формулы III:

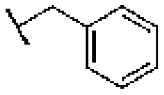


II



III

[0018] где R_1 выбирают из группы, состоящей из: , , и  ; и

[0019] R_2 выбирают из группы, состоящей из: , , ,  , и .

[0020] В более конкретном варианте осуществления, стадию взаимодействия проводят при температуре от 22°C до 60°C.

[0021] В 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.

[0022] В более конкретном варианте осуществления любого из упоминаемых выше вариантов осуществления, алкоксид щелочного металла выбирают из группы, состоящей из: KO^tBu, CH_3ONa, CH_3CH_2ONa, CH_3CH_2OLi, CH_3OLi, CH_3CH_2OK, и CH_3CH_2ONa.

[0023] В более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществления, алкилирующий агент

выбирают из группы, состоящей из: алкилгалогенидов и бензилгалогенидов.

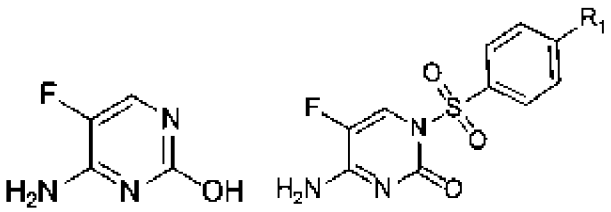
[0024] В более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществления, алкилгалогенид и бензилгалогенид выбирают из метилйодида (CH_3I), этилйодида (C_2H_5I) и бензилбромида (BnBr).

[0025] В более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществления, алкоксид щелочного металла представляет собой KO^tBu, и растворитель представляет собой DMF.

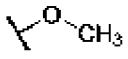
[0026] В более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществления, молярное соотношение Соединения II к алкоксиду щелочного металла составляет от приблизительно 3:1 до приблизительно 1:1, и молярное соотношение Соединения II к алкилирующему агенту составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1. В еще более конкретном варианте осуществления, молярное соотношение Соединения II к алкоксиду щелочного металла составляет приблизительно 2:1, и молярное соотношение Соединения II к алкилирующему агенту составляет 1:3.

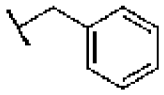
[0027] В более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществления, способ включает разбавления смеси, полученной по завершении реакции, посредством CH_3CN и 2,5%-ного водного раствора $Na_2S_2O_3$. В еще более конкретном варианте осуществления, соотношение DMF к CH_3CN составляет от приблизительно 1:1 до приблизительно 3:1, и соотношение DMF к 2,5%-ному водному раствору $Na_2S_2O_3$ составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 2:1. В другом более конкретном варианте осуществления, соотношение DMF к CH_3CN составляет приблизительно 2:1, и соотношение DMF к 2,5%-ному водному раствору $Na_2S_2O_3$ составляет приблизительно 1:1.

[0028] В другом варианте осуществления, предоставляется способ получения соединения Формулы II. Способ включает в себя взаимодействие соединения Формулы I с бис-N,O-триметилсилилацетамидом; и собственно получение соединения Формулы II



I II

где R_1 выбирают из группы, состоящей из: , , и  ; и

R_2 выбирают из группы, состоящей из: , , ,  , и ;

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

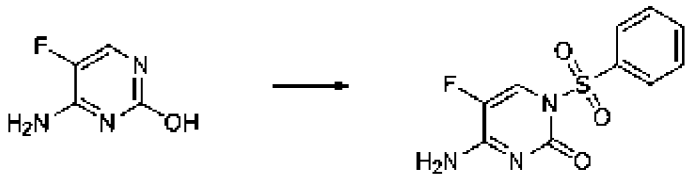
[0029] В более конкретном варианте осуществления, стадия взаимодействия дополнительно включает в себя взаимодействие соединения I с CH_3CN. В другом более конкретном варианте осуществления, способ включает в себя взаимодействие BSA-обработанной реакционной смеси с арилсульфонилхлоридом. В еще более конкретном варианте осуществления, молярное соотношение Соединения I к арилсульфонилхлориду составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 2:1. В другом более конкретном варианте осуществления, молярное соотношение Соединения I к арилсульфонилхлориду составляет 1:1,1.

[0030] 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

[0031] 5-Фтор-4-имино-3-(алкил/замещенный алкил)-1-(арилсульфонил)-3,4-дигидро-пиримидин-2(1H)-он как показано в Примерах 1-2.

[0032] Пример 1: Получение 4-амино-5-фтор-1-(фенилсульфонил)пиримидин-2(1H)-она (1):



1

[0033] 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(1*H*)-она (29,9 г, 72%) в виде порошкообразного твердого вещества белого цвета: ^{1}H ЯМР (400 МГц, 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, DMSO-d_6) δ -163,46; масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESIMS) *m/z* 270 ($[M+H]^+$).

[0034] 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 1b.

Схема 1.

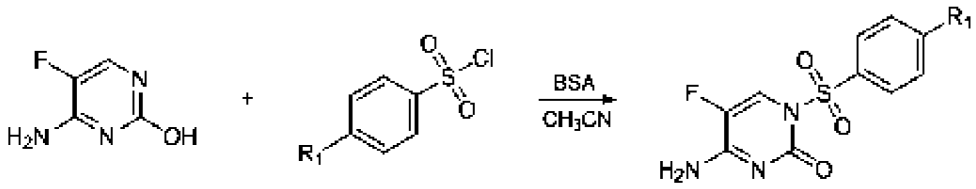


Таблица 1a.

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) *m/z* 270 ([M+H]$^+$)	^{1}H ЯМР (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 (DMSO-d_6) δ -163,46

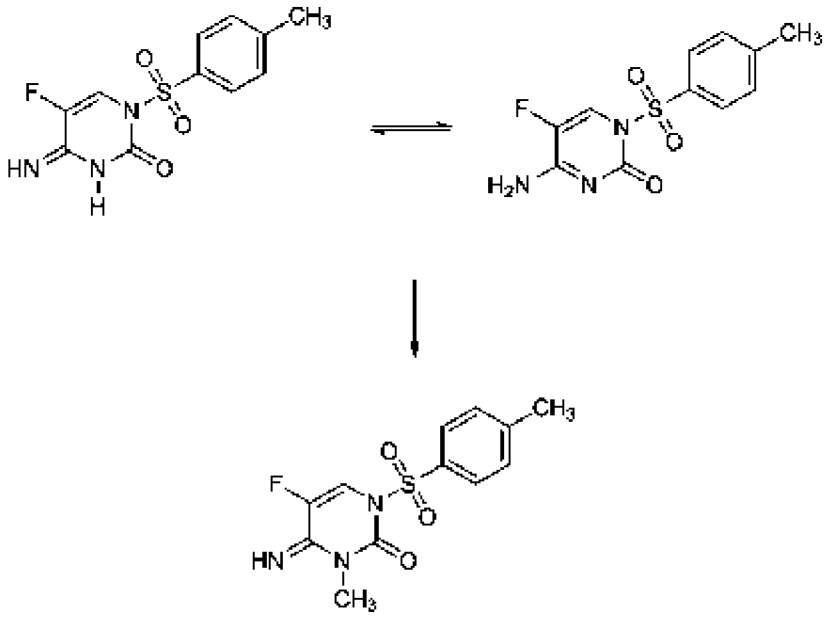
2	ESIMS *m/z* 284 ([M+H]$^+$)	^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,40-8,16 (м, 2H), 8,05-7,76 (м, 2H), 7,66-7,36 (м, 2H), 2,41 (с, 3H)	^{19}F ЯМР (DMSO-d_6) δ -163,62
3	ESIMS *m/z* 300 ([M+H]$^+$)	^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,10-7,91 (м, 2H), 7,73 (д, *J*=5,4 Гц, 2H), 7,11-6,94 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,32 (д, *J*=0,6 Гц, 3H)	^{19}F ЯМР ($CDCl_3$) δ -158,58

[a]Все ^{1}H ЯМР-данные, измеренные при 400 МГц, если не отмечено иное.

[b]Все ^{13}C ЯМР-данные, измеренные при 101 МГц, если не отмечено иное.

[c]Все ^{19}F ЯМР-данные, измеренные при 376 МГц, если не отмечено иное.

[0035] **Пример 2:** Получение 5-фтор-4-имино-3-метил-1-тозил-3,4-дигидропиримидин-2(1*H*)-она (**5**):



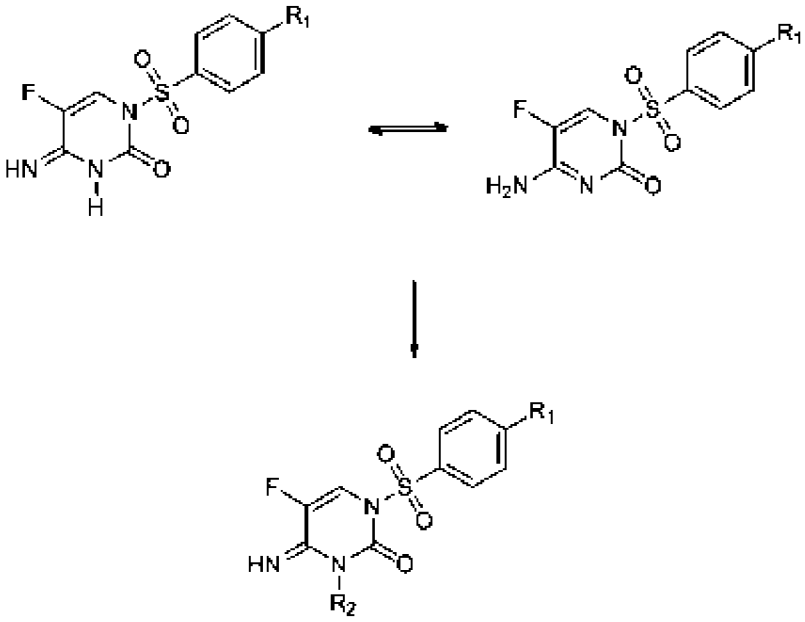
5

[0036] К смеси 4-амино-5-фтор-1-тозилпиримидин-2(1*H*)-она

(5,66 г, 20 ммоль) и Li_2CO_3 (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 $Na_2S_2O_3$ (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) 156-158°C; ^{1}H ЯМР (400 МГц, 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, DMSO-d_6) -157,86 (с); масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESIMS) m/z 298 ($[M+H]^+$).

[0037] 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.



5

Таблица 2a.

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)[a]	^{13}C ЯМР или ^{19}F ЯМР (δ)[b,c]

4	Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESIMS) *m/z* 284 ([M+H]$^+$)	^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,14-8,02 (м, 2H), 7,88-7,67 (м, 3H), 7,67-7,50 (м, 2H), 3,31 (д, *J* =0,7 Гц, 3H)	^{19}F ЯМР ($CDCl_3$) δ -158,05
5	ESIMS *m/z* 298 ([M+H]$^+$)	^{1}H ЯМР (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 (DMSO-*d*$_6$) 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

[a]Все ^{1}H ЯМР-данные, измеренные при 400 МГц, если не отмечено иное.

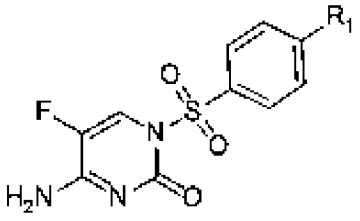
[b]Все ^{13}C ЯМР-данные, измеренные при 101 МГц, если не отмечено иное.

[c]Все ^{19}F ЯМР-данные, измеренные при 376 МГц, если не отмечено иное.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

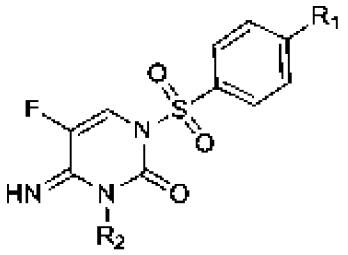
1.Способ получения соединений Формулы III, включающий в себя стадии:

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



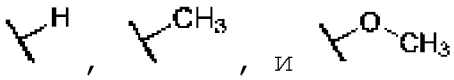
II ; и

собственно получения соединения Формулы III:



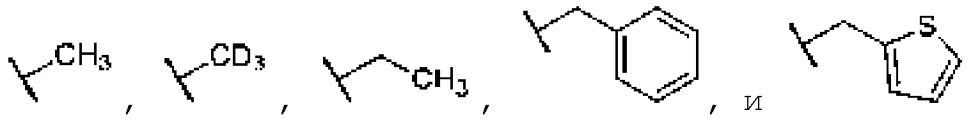
III

где R_1 выбирают из группы, состоящей из:



; и

R_2 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 CH_3CN.

4. Способ по п. 1, где алкоксид щелочного металла выбирают из группы, состоящей из: KO^tBu, CH_3ONa, CH_3CH_2ONa, CH_3CH_2OLi, CH_3OLi, CH_3CH_2OK, и CH_3CH_2ONa.

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 алкоксид щелочного металла представляет собой KO^tBu, и растворитель представляет собой DMF.

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

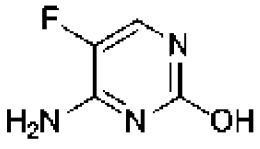
10. Способ по п. 9, дополнительно включающий стадию разбавления образованной после завершения реакции смеси посредством CH_3CN и 2,5%-ного водного раствора $Na_2S_2O_3$.

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 $Na_2S_2O_3$ 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 $Na_2S_2O_3$ составляет приблизительно 1:1.

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

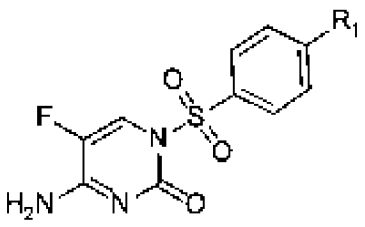
взаимодействия между соединением Формулы I:



[

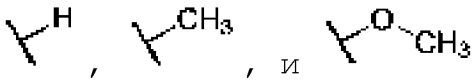
и бис-N,O-триметилсилилацетамидом; и

собственно получения соединения Формулы II:



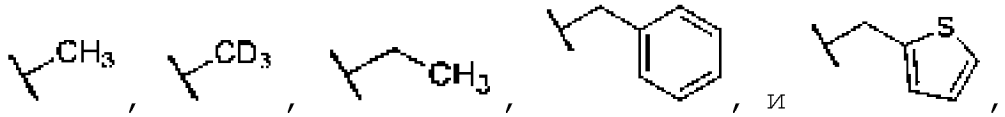
II ;

где R_1 выбирают из группы, состоящей из:



; и

R_2 выбирают из группы, состоящей из:



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