

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036389

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.03

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

(21) Номер заявки
201691351

(22) Дата подачи заявки
2014.12.29

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

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

(56) US-A1-20110263627

(32) 2013.12.31

US-A1-20110053891

(33) US

US-A1-2011034493

(43) 2016.12.30

(86) PCT/US2014/072569

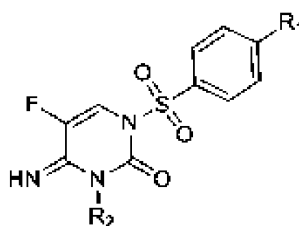
(87) WO 2015/103144 2015.07.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АДАМА МАКТЕШИМ ЛТД. (IL)

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

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

(57) В настоящем документе предоставлены 5-фтор-4-имино-3-(алкил/замещенный алкил)-1-(арилсульфонил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он, соединение формулы III,



III

и способ его получения, который включает использование соединения формулы.

B1

036389

036389

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

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

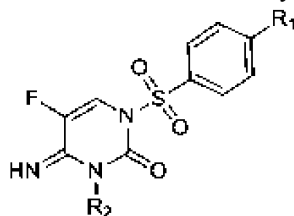
В данном документе предоставляют 5-фтор-4-имино-3-(алкил/замещенный алкил)-1-(арилсульфонил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он и способы для его получения.

Уровень техники и сущность изобретения

Заявка на патент США с серийным номером 13/090616, публикация патента США № 2011/0263627, описывает наряду с прочим некоторые соединения N3-замещенного-N1-сульфонил-5-фторпиримидинона и их применение в качестве фунгицидов. Раскрытие заявки явным образом включено посредством ссылки в данный документ. Этот патент описывает различные пути получения соединений N3-замещенного-N1-сульфонил-5-фторпиримидинона.

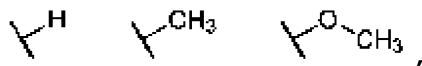
Обеспечение более прямых и эффективных способов для получения, выделения и очистки N3-замещенных-N1-сульфонил-5-фторпиримидиновых фунгицидов и родственных соединений, например, с использованием реагентов и/или химических промежуточных соединений и методов выделения и очистки, которые обеспечивают улучшенную длительность и эффективность по затратам, может быть преимущественным.

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

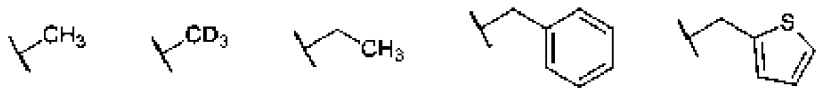


III

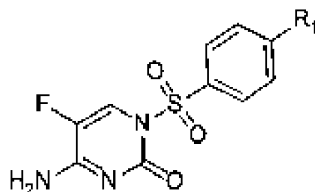
где R₁ выбирают из



и R₂ выбирают из



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

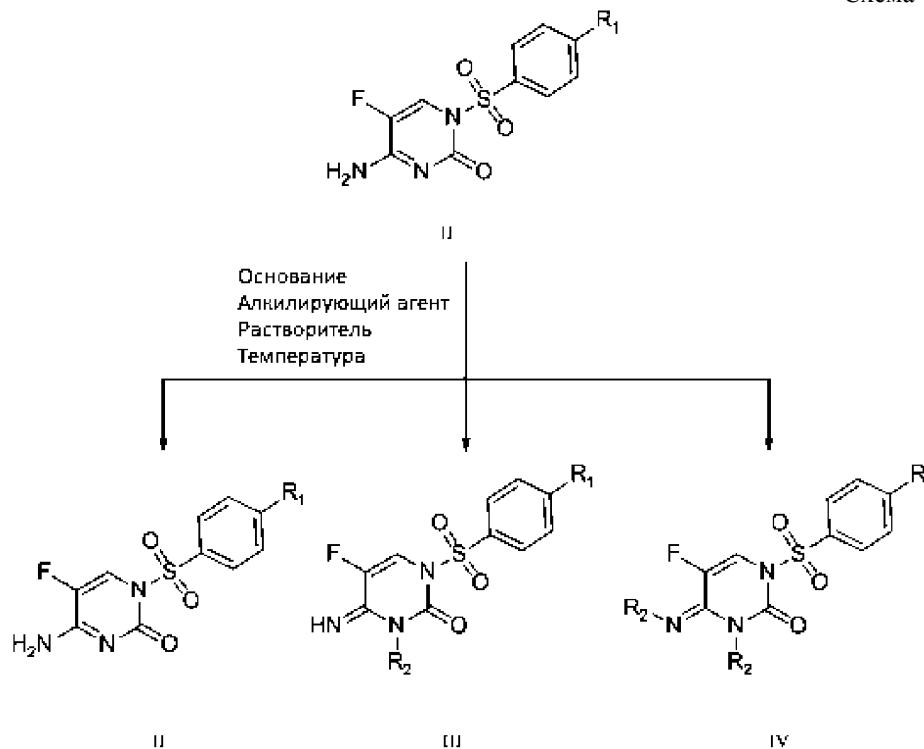


II

Специалистам в данной области будет ясно, что манипуляция реакционными параметрами, описан-

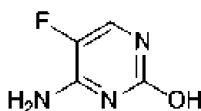
ными выше, может давать в результате образование смесей продуктов, состоящих из соединений формул II, III, и IV, как показано на схеме 1, где соотношения образованных соединений формул II, III, и IV составляют от приблизительно 0:2:1 до приблизительно 1:2:0. В некоторых вариантах осуществления предпочтительны 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.



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 метилиодидом (CH_3I) в DMF (1,0 M) 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 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{DMF}$ составляет от приблизительно 2:1 до приблизительно 1:2, после этого водным раствором тиосульфата натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) с pH от приблизительно 8 до приблизительно 10,5, где соотношение 2,5%-ный (по массе) водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3:\text{DMF}$ составляет от приблизительно 1:2 до приблизительно 3:1, дает осадок, который можно выделить фильтрацией. В одном варианте осуществления соотношение $\text{CH}_3\text{CN}:\text{DMF}$ составляет приблизительно 1:2 и соотношение 2,5%-ный водный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3:\text{DMF}$ составляет приблизительно 1:1, и получающееся в результате твердое вещество дополнительно очищают кристаллизацией/осаждением из подогретого раствора, с температурой приблизительно $30\text{--}40^\circ\text{C}$, твердого вещества в растворе полярного, апротонного растворителя, такого как CH_3CN , путем добавления воды (H_2O), где соотношение $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$ составляет приблизительно от 1:2 до приблизительно 3:1, что дает очищенное соединение формулы III, и в другом варианте осуществления соотношение $\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$, которое приводит к осаждению чистого соединения III, составляет приблизительно 2:1.

В другом варианте осуществления соединения формулы II могут быть получены путем взаимодействия соединений формулы I с бис-N,O-триметилсилацетамидом (BSA) при повышенной температуре, как, например, 70°C , в течение периода времени приблизительно 1 ч, с последующим охлаждением и взаимодействием раствора, содержащего защищенный пиримидинол, с замещенным бензол-сульфонилхлоридом, представленным общей формулой $R_1\text{-PhSO}_2\text{Cl}$, где R_1 является таким же, как определено ранее, при $20\text{--}25^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления молярное соотношение соединения формулы I к BSA и сульфонилхлориду составляет приблизительно 1:3:1,1 соответственно, и в другом варианте осуществления приведение молярного соотношения реагентов до приблизительно 1:1,1:1,1 дает улучшенные выходы.



I

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.

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.

Термин "арил" относится к любой ароматической группе, моно- или бициклической, содержащей 0 гетероатомов.

Термин "гетероцикл" относится к любому ароматическому или неароматическому кольцу, моно- или бициклическому, содержащему один или более гетероатомов.

Термин "алкоксигруппа" относится к заместителю -OR.

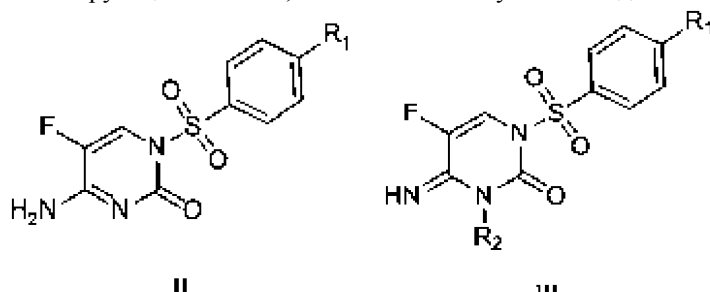
Термин "галоген" или "галогено" относится к одному или более атомам галогена, определяемым как F, Cl, Br и I.

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

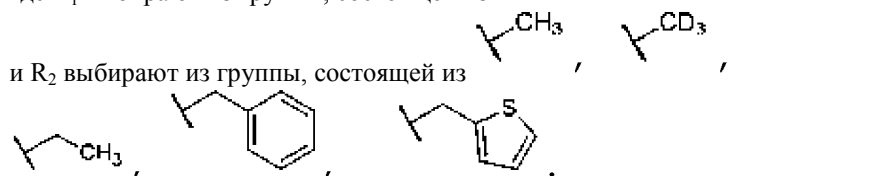
На протяжении всего раскрытия упоминания соединений с формулами I, II, III, и IV следует также понимать как включающие оптические изомеры и соли. Приводимые в качестве примера соли могут включать в себя: гидрохлорид, гидробромид, гидройодид и тому подобное. Кроме того, соединения с формулами I, II, III,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

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.

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:



где R₁ выбирают из группы, состоящей из



и R₂ выбирают из группы, состоящей из

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

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 CH₃CN.

В более конкретном варианте осуществления любого из упоминаемых выше вариантов осуществления алкоксид щелочного металла выбирают из группы, состоящей из KO^tBu, CH₃ONa, CH₃CH₂ONa, CH₃CH₂OLi, CH₃OLi, CH₃CH₂OK, и CH₃CH₂ONa.

В более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществления, алкилирующий агент выбирают из группы, состоящей из алкилгалогенидов и бензилгалогенидов.

В более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществле-

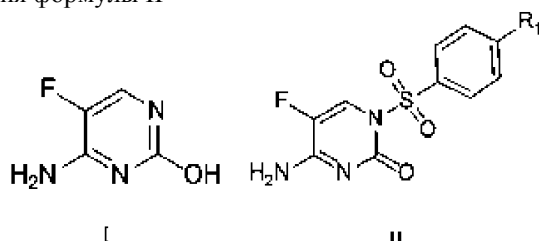
ния алкилгалогенид и бензилгалогенид выбирают из метилиодида (CH_3I), этилиодида ($\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$) и бензилбромид (BnBr).

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

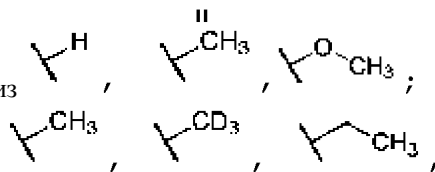
В более конкретном варианте осуществления любого из упомянутых выше вариантов осуществления молярное соотношение соединения II к алкоксиду щелочного металла составляет приблизительно от 3:1 до приблизительно 1:1 и молярное соотношение соединения II к алкилирующему агенту составляет приблизительно от 1:1 до приблизительно 1:3. 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.

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

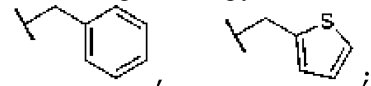
В другом варианте осуществления предоставляется способ получения соединения формулы II. Способ включает в себя взаимодействие соединения формулы I с бис-N,O-триметилсилацетамидом; и собственно получение соединения формулы II



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-триметилсилацетамиду (BSA) составляет 1:1,1, и стадию взаимодействия проводят при приблизительно 22°C - приблизительно 70°C .

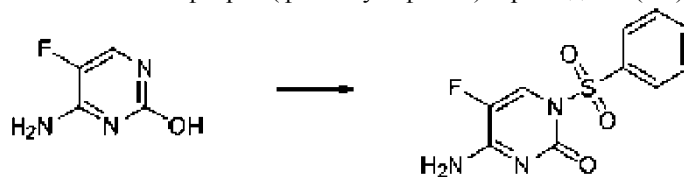
В более конкретном варианте осуществления стадия взаимодействия дополнительно включает в себя взаимодействие соединения I с CH_3CN . В другом более конкретном варианте осуществления способ включает в себя взаимодействие BSA-обработанной реакционной смеси с арилсульфонилхлоридом. В еще более конкретном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

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

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

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



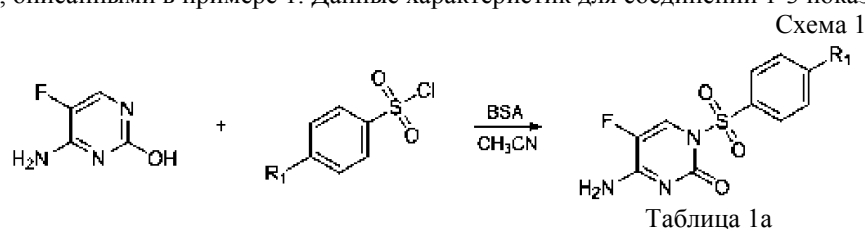
1

В сухую 500 мл круглодонную колбу, оснащенную механической мешалкой, впускным отверстием

для азота, капельной воронкой, термометром и обратным холодильником, добавляли 5-фторцитозин (20,0 г, 155 ммоль) и CH_3CN (100 мл). В получающуюся в результате смесь добавляли BSA (34,7 г, 170 ммоль) одной порцией, реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 30 мин. Получающийся в результате однородный раствор охлаждали до 5°C с помощью ледяной бани и обрабатывали по каплям бензолсульфонилхлоридом. Реакционную смесь перемешивали при $0-5^\circ\text{C}$ в течение 1 ч и затем в течение ночи при комнатной температуре. Получающуюся в результате суспензию бледно-желтого цвета выливали в холодную H_2O (1,5 л) и энергично перемешивали в течение 1 ч. Получающееся в результате твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией, промывали посредством H_2O и сушили под вакуумом в течение ночи при 40°C с получением 4-амино-5-фтор-1-(фенилсульфонил)пиримидин-2(1H)-она (29,9 г, 72%) в виде порошкообразного твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56 (с, 1H), 8,35-8,26 (м, 2H), 8,07-7,98 (м, 2H), 7,84-7,74 (м, 1H), 7,72-7,61 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -163,46; масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESIMS) m/z 270 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Следующие соединения 1-3 в табл. 1а получали в соответствии с реакцией, отраженной на схеме 1, и методиками, описанными в примере 1. Данные характеристик для соединений 1-3 показаны в табл. 1б.



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 1б

Номер Соединения	Масс-спектрометрия	^1H ЯМР (δ) ^а	^{13}C ЯМР или ^{19}F ЯМР (δ) ^{б,с}
1	Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESIMS) m/z 270 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)	^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,56 (с, 1H), 8,35-8,26 (м, 2H), 8,07-7,98 (м, 2H), 7,84-7,74 (м, 1H), 7,72-7,61 (м, 2H)	^{19}F ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ -163,46

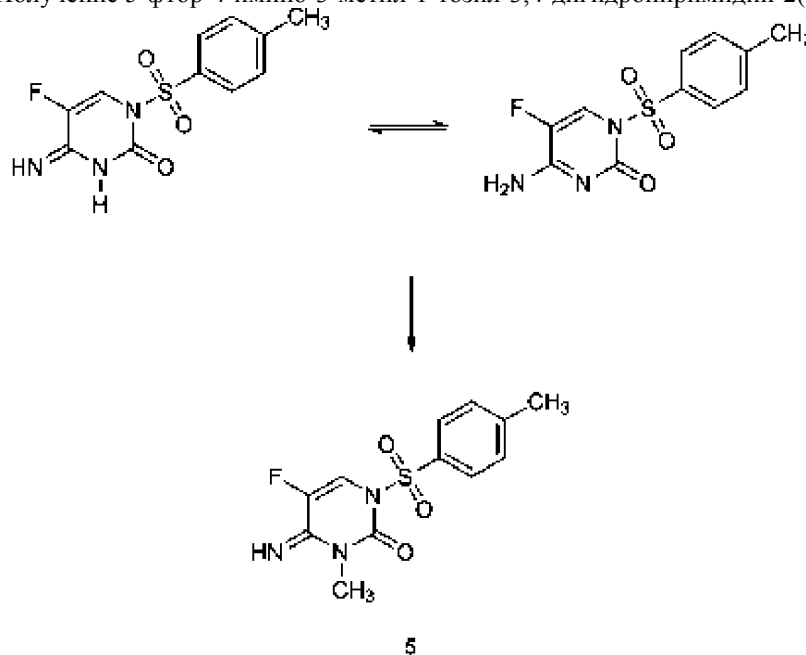
2	ESIMS m/z 284 ($[M+H]^+$)	1H ЯМР (DMSO- d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,40-8,16 (м, 2H), 7,76 (м, 2H), 7,66-7,36 (м, 2H), 2,41 (с, 3H)	^{19}F ЯМР (DMSO- d_6) δ -163,62
3	ESIMS m/z 300 ($[M+H]^+$)	1H ЯМР (CDCl $_3$) δ 8,10-7,91 (м, 2H), 7,73 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 7,11-6,94 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,32 (д, $J=0,6$ Гц, 3H)	^{19}F ЯМР (CDCl $_3$) δ -158,58

^a Все 1H 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

Пример 2. Получение 5-фтор-4-имино-3-метил-1-тозил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она (5):



К смеси 4-амино-5-фтор-1-тозилпиримидин-2(1H)-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 ч. 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 мин и твердые вещества собирали фильтрацией. Филтрационный осадок промывали водным раствором CH_3CN (10%-ный раствор CH_3CN в H_2O) и подвергали воздушной сушке в течение 2 ч. Филтрационный 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 ч и фильтровали. Филтрационный 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.

1H 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 ($[M+H]^+$).

Следующие соединения 4-6 в табл. 2а получали в соответствии с реакцией, отраженной на схеме 2, и методиками, описанными в примере 2. Данные характеристик для соединений 4-6 показаны в табл. 2б.

Схема 2

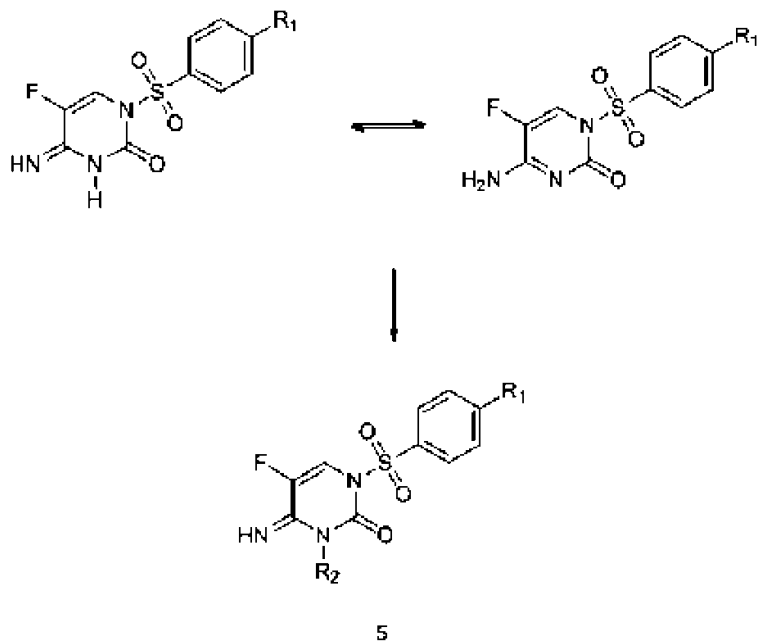


Таблица 2а

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

Таблица 2b

Номер соединения	Масс- Спектрометрия	¹ H ЯМР (δ) ^а	¹³ C ЯМР или ¹⁹ F ЯМР (δ) ^{б, в}
---------------------	------------------------	-------------------------------------	---

4	Масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением (ESIMS) m/z 284 ($[M+H]^+$)	1H 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 ($[M+H]^+$)	1H 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 ($[M+H]^+$)	1H 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

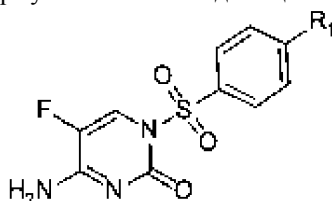
^a Все 1H ЯМР-данные, измеренные при 400 МГц, если не отмечено иное

^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

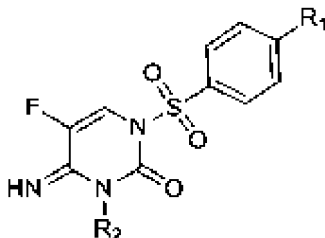
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединений формулы III, включающий стадии взаимодействия соединения формулы II с алкоксидом щелочного металла и алкилирующим агентом



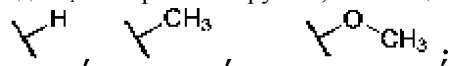
II ;

и получения соединения формулы III

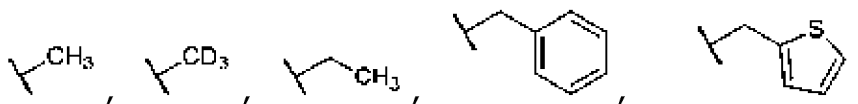


III

где R_1 выбирают из группы, состоящей из



и R_2 выбирают из группы, состоящей из



2. Способ по п.1, где:

а) стадию взаимодействия проводят при температуре от 22 до 60°C; и/или
 б) стадия взаимодействия дополнительно включает растворитель, выбираемый из группы, состоящей из N,N-диметилформамида, диметилсульфоксида, диметилацетамида, N-метилпирролидона и CH₃CN.

3. Способ по п.2, где растворитель выбирают из группы, состоящей из N,N-диметилформамида, диметилацетамида и N-метилпирролидона.

4. Способ по любому из пп.1-3, где алкоксид щелочного металла выбирают из группы, состоящей из KO^tBu, CH₃ONa, CH₃CH₂ONa, CH₃CH₂OLi, CH₃OLi, CH₃CH₂OK, и CH₃CH₂ONa.

5. Способ по любому из пп.1-4, 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 любому из пп.1-6, где алкилирующий агент представляет собой метилйодид.

8. Способ по любому из пп.1-7, где алкоксид щелочного металла представляет собой KO^tBu и растворитель представляет собой N,N-диметилформамид.

9. Способ по любому из пп.1-8, где молярное соотношение соединения формулы II к алкоксиду щелочного металла составляет от 3:1 до 1:1 и молярное соотношение соединения формулы II к алкилирующему агенту составляет от 1:1 до 1:3.

10. Способ по любому из пп.1-8, где молярное соотношение соединения формулы II к алкоксиду щелочного металла составляет 2:1 и молярное соотношение соединения формулы II к алкилирующему агенту составляет 1:3.

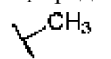
11. Способ по любому из пп.1-10, дополнительно включающий стадию разбавления образованной после завершения реакции смеси посредством CH₃CN и 2,5%-ного водного раствора Na₂S₂O₃.

12. Способ по п.11, где соотношение N,N-диметилформамида к CH₃CN составляет от 1:1 до 3:1 и соотношение DMF к 2,5%-ному водному раствору Na₂S₂O₃ составляет от 1:2 до 2:1.

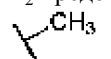
13. Способ по п. 11 или 12, где соотношение N,N-диметилформамида к CH₃CN составляет 2:1 и соотношение N,N-диметилформамида к 2,5%-ному водному раствору Na₂S₂O₃ составляет 1:1.

14. Способ по любому из пп.1-13, где

R₁ представляет собой



R₂ представляет собой



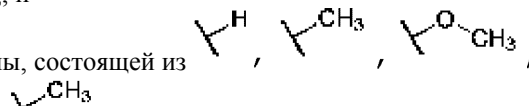
15. Способ по п.1, где:

а) алкоксид щелочного металла выбирают из группы, состоящей из KO^tBu, CH₃ONa, CH₃CH₂ONa, CH₃CH₂OLi, CH₃OLi, CH₃CH₂OK и CH₃CH₂ONa, где молярное соотношение соединения формулы II к алкоксиду щелочного металла составляет от 2:1;

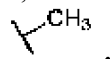
б) алкилирующий агент представляет собой метилйодид, где молярное соотношение соединения формулы II к алкилирующему агенту составляет 1:3;

в) стадия взаимодействия дополнительно включает растворитель, где растворитель представляет собой N,N-диметилформамид; и

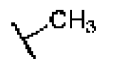
д) R₁ выбирают из группы, состоящей из



и R₂ представляет собой



16. Способ по п.15, где R₁ представляет собой



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2