

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **044234**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.08.03**

(51) Int. Cl. **C07D 213/803** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201991241**

(22) Дата подачи заявки  
**2017.11.14**

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МЕТОКСИМЕТИЛПИРИДИН ДИКАРБОКСИЛАТА**

(31) **62/424,888**

(32) **2016.11.21**

(33) **US**

(43) **2019.12.30**

(86) **PCT/IB2017/001510**

(87) **WO 2018/091964 2018.05.24**

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

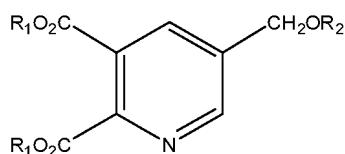
(56) **WO-A1-2010055139**  
**US-A-5288866**

**KIM E.-H. ET AL.: "HALOGENATION OF AROMATIC METHYL KETONES USING OXONE AND SODIUM HALIDE", SYNTHETIC COMMUNICATIONS, TAYLOR & FRANCIS INC, PHILADELPHIA, PA; US, vol. 31, no. 23, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 3627-3632, XP001083126, ISSN: 0039-7911, DOI:10.1081/SCC-100107011, the whole document**

(72) Изобретатель:  
**Кузник Цурит, Цор Омер, Якован**  
**Авихай (IL)**

(74) Представитель:  
**Фелицына С.Б. (RU)**

(57) В изобретении описан способ получения соединения, имеющего формулу (I)



(I),

где каждый R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил и R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил.

**B1**

**044234**

**044234**

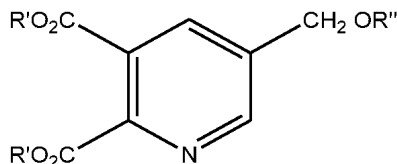
**B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящая заявка касается эффективного способа получения метоксиметилпиридин дикарбоксилата.

### Предшествующий уровень техники

Имазамокс представляет собой системный гербицид, работающий посредством ингибирования белка ацетолактатсинтазы (ALS) у растений. Диалкил-5,6-дикарбоксилат-3-алкоксиметилпиридин, имеющий формулу (I)



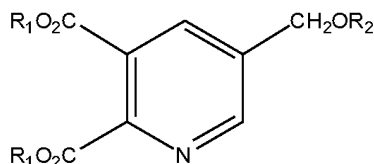
является важным интермедиатом в получении гербицида имазамокса (2-[(RS)-4-изопропил-4-метил-5-оксо-2-имидазолин-2-ил]-5-метоксиметилникотиновая кислота).

В литературе описаны различные способы производства. В EP0548532 описана реакция метилпиридина с галогенирующим агентом с минимизацией выхода дигалогенированного продукта, и реакция с бромидом аммония в метаноле под азотом при кипячении в течение 6 ч. В US5760239 описано получение 2,3-дизамещенного 5-метоксиметилпиридина реакцией бромида аммония с основанием в присутствии спирта при температуре 120-180°C под давлением в герметично закрытой системе. В WO 2010066669 описано получение 2,3-дизамещенного 5-метоксиметилпиридина из бромида триметиламмония, диметилового эфира в системе метанол/H<sub>2</sub>O с основанием, представляющим собой MOCH<sub>3</sub> MOH, где реакцию проводят под давлением в герметично закрытом сосуде при температуре от 75 до 110°C. В WO 2010055139 описано получение 2,3-дизамещенного 5-пиридилметиламмония бромида из 2,3-дизамещенного 5-пиридилметила реакцией с бромом и последующим взаимодействием с триалкиламином.

Однако есть потребность в разработке более эффективного пути синтеза путем улучшения различных стадий процесса, и есть потребность в улучшении каждой стадии всего синтеза путем повышения выхода и конверсии.

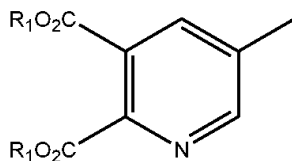
### Краткое описание изобретения

В настоящем изобретении описан способ получения соединения, имеющего формулу (I)

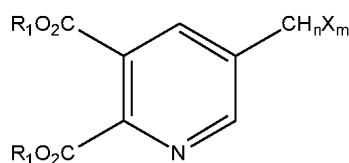


(I),

где каждый R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил и R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, включающий следующие стадии:  
(i) реакция диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата структуры



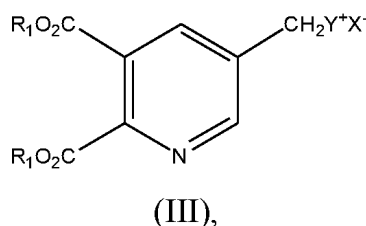
с пероксимonosульфатом калия и галогенидной солью металла, где металл представляет собой щелочной или щелочноземельный металл, с получением смеси, содержащей соединения, имеющие формулы IIa, и/или IIb и/или IIc:



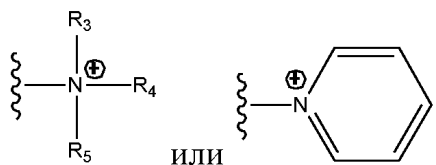
(IIa-c),

где n=2 и m=1 (IIa), n=1 и m=2 (IIb), или n=0 и m=3 (IIc);  
каждый R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил и

X представляет собой галоген,  
 (ii) реакция смеси, полученной на стадии (i), с амином, с получением соединения, имеющего формулу (III)



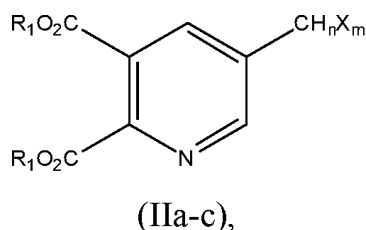
где каждый R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;  
 Y<sup>+</sup> представляет собой



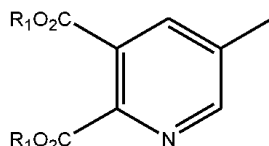
где R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, каждый независимо, представляют собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил; и  
 X представляет собой галоген,

(iii) реакция соединения формулы (III), полученного на стадии (ii) с основанием, представляющим собой алколюят металла, где металл представляет собой щелочной или щелочноземельный металл.

В настоящем изобретении описан также способ получения смеси, содержащей соединения, имеющие формулу IIa и/или IIb и/или IIc

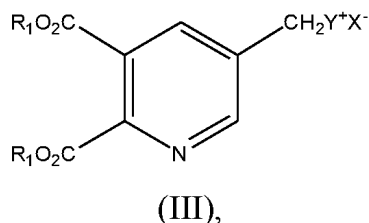


где X представляет собой галоген; каждый R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;  
 n=2 и m=1 (IIa), n=1 и m=2 (IIb), или n=0 и m=3 (IIc), включающий реакцию диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата структуры:

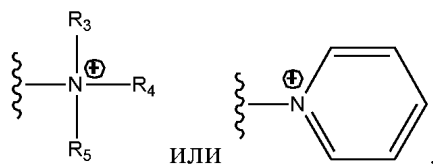


с пероксимонсульфатом калия и галогенидной солью металла, где металл представляет собой щелочной или щелочноземельный металл, в присутствии радикального инициатора, выбранного из неорганических пероксидов, органических пероксидов и азо-инициаторов.

В настоящем изобретении описан также способ получения соединений, имеющих формулу (III)

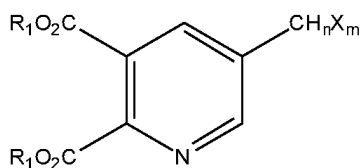


где каждый R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;  
 Y<sup>+</sup> представляет собой



где R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, каждый независимо, представляют собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и

X представляет собой галоген, включающий реакцию смеси, содержащей соединения, имеющие формулу IIa и/или IIb и/или IIc



(IIa-c),

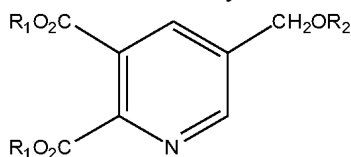
где n=2 и m=1 (IIa), n=1 и m=2 (IIb), или n=0 и m=3 (IIc);

каждый R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил и

X представляет собой галоген,

с диалкилфосфитом в присутствии амина, где амин представляет собой нуклеофильный амин, с получением соединения, имеющего формулу (III).

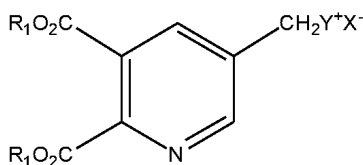
В настоящем изобретении описан также способ получения соединения, имеющего формулу (I):



(I),

где каждый R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;

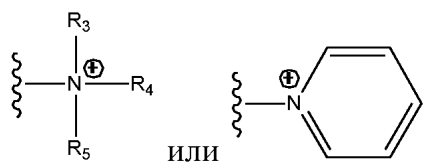
R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, включающий реакцию соединения, имеющего формулу (III)



(III),

где каждый R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;

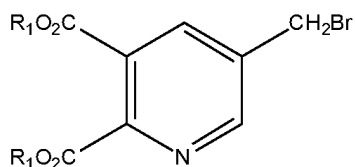
Y<sup>+</sup> представляет собой



где R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, каждый независимо, представляют собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и

X представляет собой галоген, с основанием, представляющим собой алкоголят металла, в присутствии гидроксидулавливающего агента, или с основанием, представляющим собой алкоголят металла, где металл представляет собой щелочной или щелочноземельный металл, которое предварительно было обработано гидроксидулавливающим агентом.

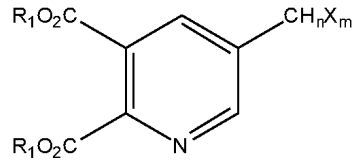
В настоящем изобретении описан также способ получения соединений, имеющих формулу



(IIa),

где каждый R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, включающий реакцию соединений, имеющих формулу (IIb-c)

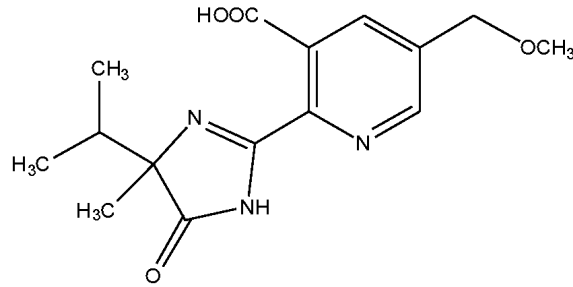
044234



(IIb-c),

где  $n=1$  и  $m=2$  (IIb), или  $n=0$  и  $m=3$  (IIc);  
каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил и  
 $X$  представляет собой бром, с диалкилфосфитом в присутствии основания, с получением соединения, имеющего формулу (IIa).

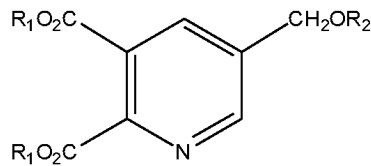
В настоящем изобретении описан способ получения соединения, имеющего структуру:



(Im),

который включает:

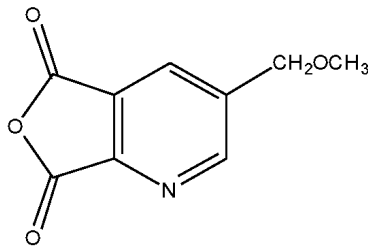
(a) превращение диэфирного соединения формулы (I)



(I),

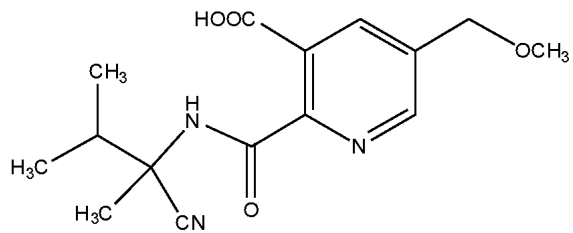
где каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1-C_4$  алкил, и  $R_2$  представляет собой  $C_1$  алкил; полученного способом по любому из пп.1-10 или 14, в соответствующую дикислоту в условиях гидролиза;

(b) превращение дикислоты - соединения стадии (a) - в ангидрид, имеющий структуру



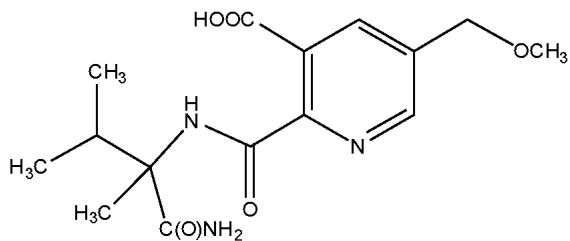
;

(c) реакцию ангидрида - соединения стадии (b) - с 2-амино-2,3-диметилбутаннитрилом с образованием соединения, имеющего структуру:



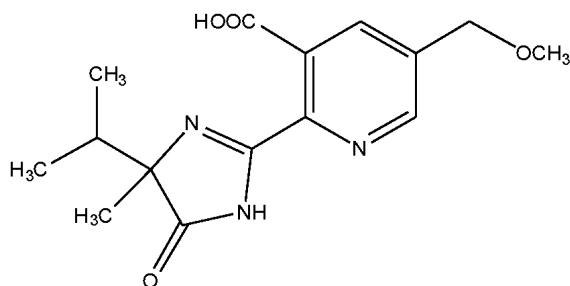
;

(d) реакцию соединения со стадии (c) с кислотой с образованием соединения, имеющего структуру



(e) реакцию соединения со стадии (d) с основанием.

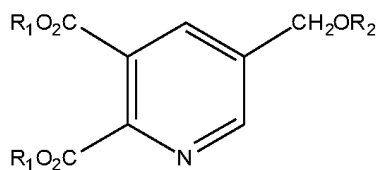
В настоящем изобретении описан также способ получения соединения, имеющего структуру



(Im),

который включает:

(i) получение соединения формулы (I)

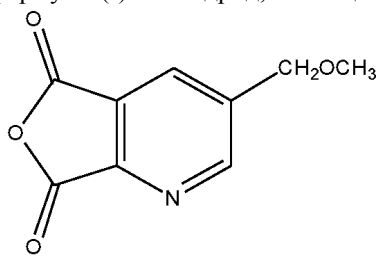


(I),

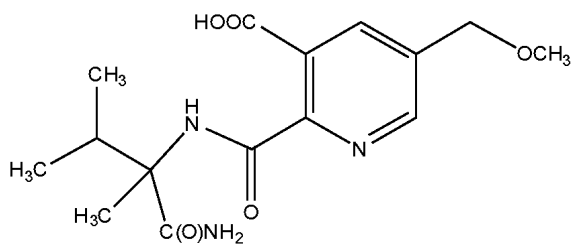
где каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил и  $R_2$  представляет собой  $C_1$  алкил, способом по любому из пп.1-10 или 14; и

(ia) реакцию соединения формулы (I) с (R)<sup>2</sup>-амино-2,3-диметилбутирамидом в присутствии сильного основания и неполярного, практически не содержащего воды растворителя с образованием соли соединения формулы (Im); и обработку указанной соли водной кислотой с получением хиральной свободной карбоновой кислоты формулы (Im); или

(ib) превращение дикислоты формулы (I) в ангидрид, имеющий структуру



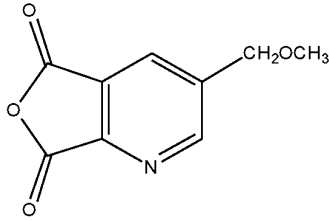
реакцию ангидрида с предыдущей стадии с 2-амино-2,3-диметилбутирамидом с получением соединения, имеющего следующую структуру:



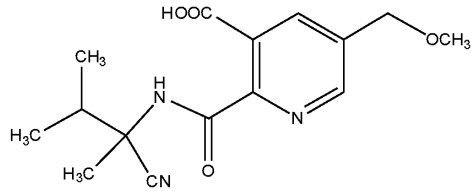
; и

конденсацию соединения с предыдущей стадии с получением соединения формулы (Im); или

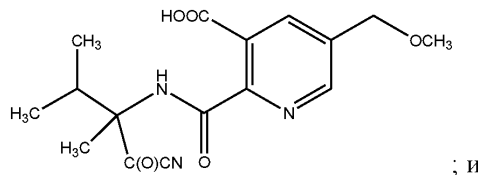
(ii) превращение дикислоты формулы (I) в ангидрид, имеющий структуру



реакцию ангидрида с 2-амино-2,3-диметилкарбонитрилом с получением соединения, имеющего следующую структуру:



гидролиз нитрила с предыдущей стадии с получением амида следующей структуры:



реакцию амида с предыдущей стадии с  $\text{MOH}/\text{CH}_3\text{OH}$  (где М представляет собой щелочной металл, выбранный из Na или K) с последующим подкислением с образованием соединения формулы (Im).

#### Подробное описание изобретения

Перед подробным описанием настоящего изобретения будет полезно дать определения некоторых терминов, применяющихся в настоящем тексте. Если не указано иное, все применяющиеся в настоящем тексте технические и научные термины имеют значение, общепринятое квалифицированными специалистами в данной области техники.

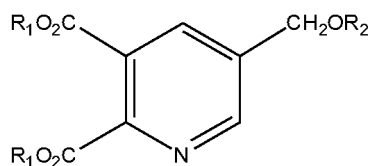
Употребление единственного числа в настоящем тексте включает описание как одного, так и нескольких предметов, если специально не указано иное. Термины "один" и "по меньшей мере один" могут применяться в настоящем тексте взаимозаменяемо.

В настоящем тексте для описания различных вариантов осуществления применяется термин "содержащий"; однако квалифицированному специалисту в данной области件件но, что в некоторых случаях вариант осуществления может альтернативно быть описан с применением оборотов "состоящий главным образом из" или "состоящий из". В каждом таком случае термины "содержащий", "состоящий главным образом из" и "состоящий из" имеют такое значение, которое они бы имели при использовании в формуле изобретения в качестве переходной фразы.

Для лучшего понимания настоящего изобретения, при этом никоим образом не ограничивая объем притязаний настоящего изобретения, если не указано иное, то все числа, выражающие количества, проценты или соотношения, и другие числовые значения, указанные в тексте описания или формулы изобретения, следует понимать как модифицированные термином "примерно". Соответственно, если не указано обратное, числовые параметры, указанные в тексте описания и формулы изобретения, являются приближениями, которые могут варьироваться в зависимости от желаемых свойств, которых необходимо достичь. По крайней мере, каждое числовое значение должно пониматься в свете количества указанных значащих цифр и с применением обычных методик округления. В этом отношении, применение термина "примерно" в настоящем тексте в частности включает отклонение  $\pm 10\%$  от указанного значения или диапазона. Кроме того, крайние точки диапазонов, касающихся компонентов или свойств, входят в указанные диапазоны, могут независимо комбинироваться, и диапазоны включают все входящие в них значения и поддиапазоны.

В настоящем изобретении описан способ, который подходит для промышленного применения, является высокоэффективным, экономически выгодным и безвредным для окружающей среды.

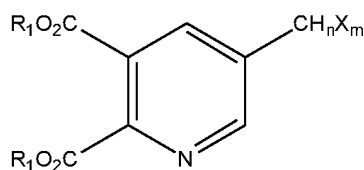
В настоящем изобретении описан способ получения соединения, имеющего формулу (I)



(I),

где каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил; и  $R_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, включающий следующие стадии:

(i) реакция диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата с пероксимонсульфатом калия и галогенидной солью металла с получением смеси, содержащей соединения, имеющие формулы IIa и/или IIb и/или IIc

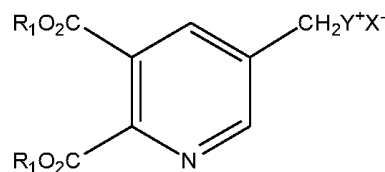


(IIa-c),

где  $n=2$  и  $m=1$  (IIa),  $n=1$  и  $m=2$  (IIb), или  $n=0$  и  $m=3$  (IIc); каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил и

$X$  представляет собой галоген,

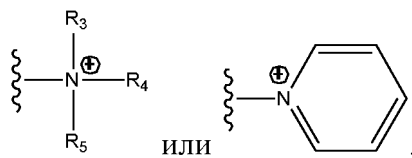
(ii) реакция смеси, полученной на стадии (i), с амином, с получением соединения, имеющего формулу (III)



(III),

где каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил;

$Y^+$  представляет собой



где  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$ , каждый независимо, представляют собой  $C_1$ - $C_6$  алкил или арил и

$X$  представляет собой галоген, (iii) реакция продукта со стадии (ii) с основанием, представляющим собой алколят металла.

В некоторых вариантах осуществления, стадия (i) проходит в присутствии радикального инициатора.

В некоторых вариантах осуществления, радикальный инициатор представляет собой азобисизобутиронитрил (AIBN).

В некоторых вариантах осуществления, радикальный инициатор активируют нагреванием реакционной смеси.

В некоторых вариантах осуществления, радикальную реакцию индуцируют с помощью света.

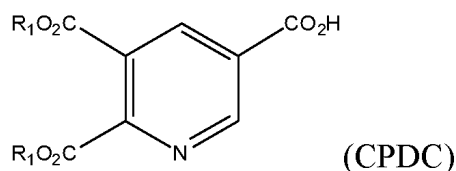
Свет может представлять собой видимый свет или ультрафиолетовое облучение.

В некоторых вариантах осуществления, стадию (i) проводят в присутствии видимого света.

В некоторых вариантах осуществления, стадию (i) проводят в присутствии ультрафиолетового облучения.

В некоторых вариантах осуществления, когда стадию (i) проводят в присутствии света, получают соединение, имеющее приведенную ниже формулу (CPDC).





В некоторых вариантах осуществления, количество (CPDC) меньше или равно 1%, или 2%, или 3%, или 4%, или 5%, или 6%, или 7%, 8%, или 9%, или 10% от получаемого продукта.

В некоторых вариантах осуществления, пероксимоносульфат калия на стадии (i) добавляют в реакционную смесь постепенно в две или больше порций.

В некоторых вариантах осуществления, реакцию проводят в первом подходящем растворителе.

В некоторых вариантах осуществления, первый подходящий растворитель представляет собой дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, перхлорэтилен, трихлорэтан, хлорбензол, 2-дихлорбензол, 3-дихлорбензол, 4-дихлорбензол, бензол, четыреххлористый углерод или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления, первый подходящий растворитель представляет собой 1,2-дихлорэтан.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OX-ONE®, на стадии (i) в реакционном растворе составляет 1%, или 2%, или 3%, или 4%, или 5%, или 6%, или 7%, или 8%, или 9%, или 10%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OX-ONE®, на стадии (i) в реакционном растворе составляет 5%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OX-ONE®, на стадии (i) в реакционном растворе составляет 1%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OX-ONE®, на стадии (i) в реакционном растворе составляет меньше 1%, или 2%, или 3%, или 4%, или 5%, или 6%, или 7%, или 8%, или 9%, или 10%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OX-ONE®, на стадии (i) в реакционном растворе составляет меньше 5%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OX-ONE®, на стадии (i) в реакционном растворе составляет меньше 1%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OX-ONE®, на стадии (i) в реакционном растворе составляет от 4% до 6%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OX-ONE®, на стадии (i) в реакционном растворе составляет от 0,5% до 1,5%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата на стадии (i) в реакционном растворе меньше или равна 1%, или 2%, или 3%, или 4%, или 5%, или 6%, или 7%, или 8%, или 9%, или 10%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата на стадии (i) в реакционном растворе составляет меньше 5%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата на стадии (i) в реакционном растворе составляет меньше 1%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация галогенидной соли металла на стадии (i) в реакционном растворе меньше или равна 1%, или 2%, или 3%, или 4%, или 5%, или 6%, или 7%, или 8%, или 9%, или 10%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация галогенидной соли металла на стадии (i) в реакционном растворе составляет 5%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация галогенидной соли металла на стадии (i) в реакционном растворе составляет 1%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация галогенидной соли металла в реакционном растворе составляет 1% или меньше, или 2% или меньше, или 3% или меньше, или 4% или меньше, или 5% или меньше, или 6% или меньше, или 7% или меньше, или 8% или меньше, или 9% или меньше, или 10% или меньше.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация галогенидной соли металла на стадии (i) в реакционном растворе составляет меньше 5%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация галогенидной соли металла на стадии (i) в реакционном растворе составляет меньше 1%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация галогенидной соли металла на стадии (i) в реакционном растворе составляет от 4% до 6%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация галогенидной соли металла на стадии (i) в реакционном растворе составляет от 0,5% до 1,5%.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (ii) галогенированные продукты со стадии (i) реагируют с амином в присутствии диэтилфосфита.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (ii) дигалогенированные и тригалогенированные продукты IIb и IIc со стадии (i) реагируют с диэтилфосфитом в присутствии ненуклеофильного основания перед реакцией с амином.

В некоторых вариантах осуществления, на стадии (ii) дигалогенированные и тригалогенированные продукты IIb и IIc со стадии (i) превращают в моногалогенированный продукт IIa перед реакцией с амином.

В некоторых вариантах осуществления, амин на стадии (ii) представляет собой триметиламин.

В некоторых вариантах осуществления, амин представляет собой газ.

В некоторых вариантах осуществления, амин представляет собой жидкость или раствор газообразного амина.

В некоторых вариантах осуществления, металл на стадии (i) и/или (iii) является щелочным или щелочноземельным.

В некоторых вариантах осуществления, галоген X представляет собой бромид, хлорид, фторид или иодид.

В некоторых вариантах осуществления, галогенидная соль металла на стадии (i) представляет собой бромид натрия.

В некоторых вариантах осуществления, спирт на стадии (iii) представляет собой метанол.

В некоторых вариантах осуществления, стадию (iii) проводят в присутствии гидроксидулавливающего агента.

В некоторых вариантах осуществления, соединение (iii) сушат перед реакцией с основанием, представляющим собой алкоголят металла.

В некоторых вариантах осуществления, соединение (iii) обрабатывают обезвоживающими реагентами и/или веществами перед реакцией с основанием, представляющим собой алкоголят металла.

Обезвоживающие реагенты и/или вещества включают (но не ограничиваются только ими) триалкилортоформиаты, высококигроскопичные неорганические соли, молекулярные сита и их комбинацию.

Триалкилортоформиаты включают (но не ограничиваются только ими) триметилортоформиат и триэтилортоформиат.

В некоторых вариантах осуществления, продукт со стадии (ii) обрабатывают обезвоживающим реагентом в присутствии кислоты. Примеры кислоты включают органическую кислоту или неорганическую кислоту.

Органические кислоты включают (но не ограничиваются только ими) п-толуолсульфокислоту, бензолсульфокислоту, метансульфокислоту, трифторуксусную кислоту и уксусную кислоту.

Неорганические кислоты включают (но не ограничиваются только ими) серную кислоту, фосфорную кислоту и соляную кислоту.

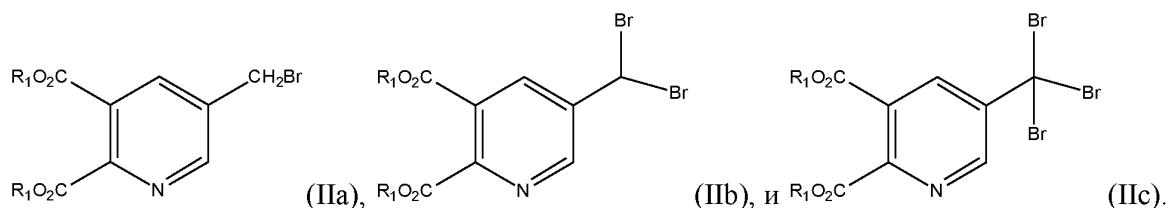
В некоторых вариантах способа, реакция проводится при атмосферном давлении или при повышенном давлении до 6 бар.

В некоторых вариантах осуществления, гидроксидулавливающий агент представляет собой метилацетат.

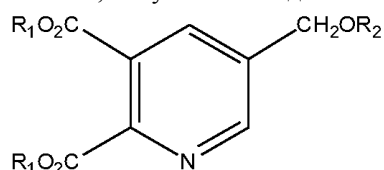
В некоторых вариантах осуществления, гидроксидулавливающий агент представляет собой этилацетат.

В некоторых вариантах осуществления, основание, представляющее собой алкоголят металла, обрабатывают гидроксидулавливающим агентом перед реакцией с соединением (III).

В некоторых вариантах осуществления, описанная выше стадия (i) дает смесь следующих соединений:

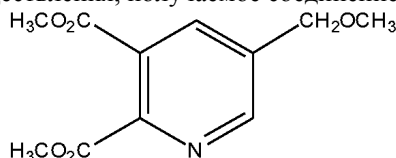


В некоторых вариантах осуществления, получаемое соединение имеет структуру



где  $R_1$  и  $R_2$ , каждый, представляют собой метил.

В некоторых вариантах осуществления, получаемое соединение имеет структуру



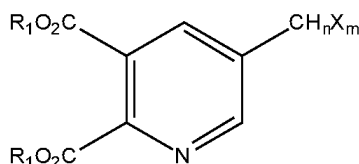
В некоторых вариантах осуществления, источник пероксимоносульфата калия представляет собой тройную соль, имеющую формулу  $\text{KHSO}_5 \cdot 0.5\text{KHSO}_4 \cdot 0.5\text{K}_2\text{SO}_4$ .

В некоторых вариантах осуществления, пероксимоносульфат калия представляет собой OXONE®.

В некоторых вариантах осуществления, описанный выше способ дополнительно включает стадию (i)(a) после стадии (i) и перед стадией (ii), где смесь, содержащая соединения IIa-c со стадии (i), реагирует с диалкилфосфитом с получением соединения, имеющего формулу IIa.

В некоторых вариантах осуществления, описанный выше способ дополнительно включает стадию (i)(a) после стадии (i) и перед стадией (ii), где смесь, содержащая соединения IIa-c со стадии (i), реагирует с диалкилфосфитом таким образом, что соединение, имеющее формулу IIb-c, превращается в соединение, имеющее формулу IIa.

В настоящем изобретении описан также способ получения смеси, содержащей соединения, имеющие формулу IIa и/или IIb и/или IIc:



(IIa-c),

где X представляет собой галоген;

каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил;

$n=2$  и  $m=1$  (IIa),  $n=1$  и  $m=2$  (IIb), или  $n=0$  и  $m=3$  (IIc), включающий реакцию диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата с пероксимоносульфатом калия и галогенидной солью металла в присутствии радикального инициатора.

В некоторых вариантах осуществления, радикальный инициатор представляет собой азобисизобутиронитрил (AIBN).

В некоторых вариантах осуществления, радикальный инициатор активируют нагреванием реакционной смеси.

В некоторых вариантах осуществления, реакцию индуцируют с помощью света. Свет может представлять собой видимый свет и/или ультрафиолетовое облучение.

В некоторых вариантах осуществления, реакцию проводят в присутствии видимого света.

В некоторых вариантах осуществления, реакцию проводят в присутствии ультрафиолетового облучения.

В некоторых вариантах осуществления, пероксимоносульфат калия добавляют в реакционную смесь постепенно в две или больше порций.

В некоторых вариантах осуществления, реакцию проводят в первом подходящем растворителе.

В некоторых вариантах осуществления, первый подходящий растворитель представляет собой дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, перхлорэтилен, трихлорэтан, хлорбензол, 2-дихлорбензол, 3-дихлорбензол, 4-дихлорбензол, бензол, четыреххлористый углерод или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления, первый подходящий растворитель представляет собой 1,2-дихлорэтан.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OXONE®, в реакционном растворе составляет 1%, или 2%, или 3%, или 4%, или 5%, или 6%, или 7%, или 8%, или 9%, или 10%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OXONE®, в реакционном растворе составляет 1% или меньше, или 2% или меньше, или 3% или меньше, или 4% или меньше, или 5% или меньше, или 6% или меньше, или 7% или меньше, или 8% или меньше, или 9% или меньше, или 10% или меньше.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OXONE®, в реакционном растворе составляет 5%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OXONE®, в реакционном растворе составляет от 4% до 6%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OXONE®, в реакционном растворе составляет 1%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OX-ONE®, в реакционном растворе составляет от 0,5% до 1,5%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата в реакционном растворе меньше или равна 1%, или 2%, или 3%, или 4%, или 5%, или 6%, или 7%, или 8%, или 9%, или 10%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата в реакционном растворе меньше 5%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата в реакционном растворе меньше 1%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация галогенидной соли металла в реакционном растворе составляет 1%, или 2%, или 3%, или 4%, или 5%, или 6%, или 7%, или 8%, или 9%, или 10%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация галогенидной соли металла в реакционном растворе составляет 1% или меньше, или 2% или меньше, или 3% или меньше, или 4% или меньше, или 5% или меньше, или 6% или меньше, или 7% или меньше, или 8% или меньше, или 9% или меньше, или 10% или меньше.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация галогенидной соли металла в реакционном растворе составляет 5%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация галогенидной соли металла в реакционном растворе составляет 1%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация галогенидной соли металла в реакционном растворе составляет от 4% до 6%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация галогенидной соли металла в реакционном растворе составляет от 0,5% до 1,5%.

В некоторых вариантах осуществления, металл является щелочным или щелочноземельным.

В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой бромид, хлорид, фторид или иодид.

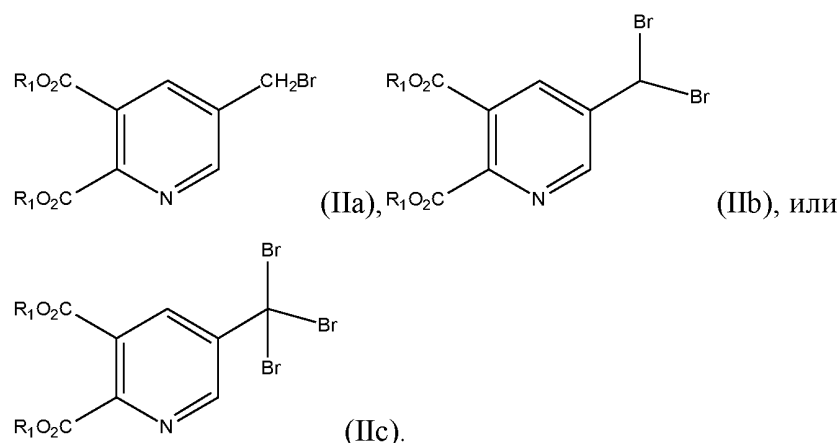
В некоторых вариантах осуществления, галогенидная соль металла представляет собой бромид натрия.

В некоторых вариантах осуществления, галогенидная соль металла представляет собой хлорид натрия, иодид натрия или бромид калия.

В некоторых вариантах осуществления, источник пероксимоносульфата калия представляет собой тройную соль, имеющую формулу  $\text{KHSO}_5 \cdot 0.5\text{KHSO}_4 \cdot 0.5\text{K}_2\text{SO}_4$ .

В некоторых вариантах осуществления, пероксимоносульфат калия представляет собой OXONE®.

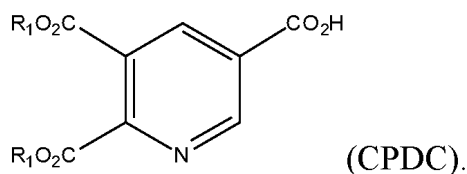
В некоторых вариантах осуществления, описанный выше способ дает смесь следующих соединений:



В некоторых вариантах осуществления, смесь, полученная в реакции диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата с пероксимоносульфатом калия и галогенидной солью металла, содержит соединения, имеющие формулу (IIa-b).

В некоторых вариантах осуществления, смесь, полученная в реакции диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата с пероксимоносульфатом калия и галогенидной солью металла, содержит соединения, имеющие формулу (IIa-c).

В некоторых вариантах осуществления, когда реакцию проводят в присутствии света, получают соединение, имеющее приведенную ниже формулу (CPDC).

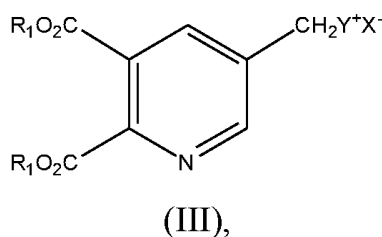


В некоторых вариантах осуществления, количество (CPDC) меньше или равно 1%, или 2%, или 3%, или 4%, или 5%, или 6%, или 7%, 8%, или 9%, или 10% от получаемого продукта.

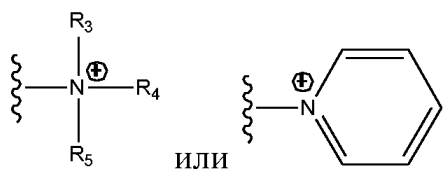
В некоторых вариантах осуществления, общее процентное содержание полученных IIa и IIb составляет более 90%.

В некоторых вариантах осуществления, общее процентное содержание полученных IIa, IIb и IIc составляет более 90%.

В настоящем изобретении описан также способ получения соединений, имеющих формулу (III)

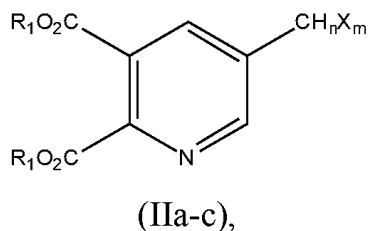


где каждый R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;  
Y<sup>+</sup> составляет более



где R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, каждый независимо, представляют собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил или арил и

X представляет собой галоген, включающий реакцию смеси, содержащей соединения, имеющие формулу IIa и/или IIb и/или IIc



где n=2 и m=1 (IIa), n=1 и m=2 (IIb), или n=0 и m=3 (IIc);

каждый R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил и

X представляет собой галоген, с диалкилфосфитом в присутствии амина с получением соединения, имеющего формулу (III).

В некоторых вариантах осуществления, амин представляет собой органический амин.

В некоторых вариантах осуществления, амин представляет собой нуклеофильный амин.

В некоторых вариантах осуществления, амин представляет собой ненуклеофильный амин.

В некоторых вариантах осуществления, амин выбран из группы, состоящей из триметиламина, триэтиламина и пиридина.

В некоторых вариантах осуществления, амин выбран из группы, состоящей из третбутилдиметиламина, изобутилдиметиламина.

В некоторых вариантах осуществления, амин представляет собой газ.

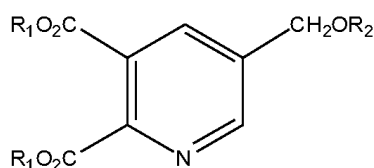
В некоторых вариантах осуществления, амин представляет собой жидкость или раствор газообразного амина.

В некоторых вариантах осуществления, описанный способ реализуют в одном реакционном сосуде.

В некоторых вариантах осуществления, дигалогенированные и тригалогенированные соединения IIb и IIc реагируют с диэтилфосфитом перед реакцией с амином в присутствии ненуклеофильного основания.

В некоторых вариантах осуществления, дигалогенированные и тригалогенированные соединения IIb и IIc превращают в моногалогенированный продукт IIa перед реакцией с амином в присутствии ненуклеофильного основания.

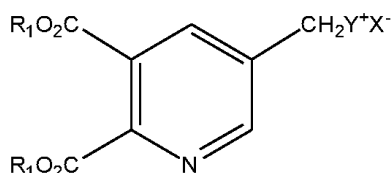
В настоящем изобретении описан также способ получения соединения, имеющего формулу (I)



(I),

где каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил;

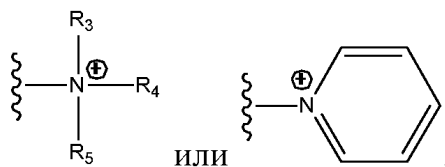
$R_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, включающий реакцию соединения, имеющего формулу (III)



(III),

где каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил;

$Y^+$  представляет собой



где  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$ , каждый независимо, представляют собой  $C_1$ - $C_6$  алкил или арил; и

$X$  представляет собой галоген, с основанием, представляющим собой алкоголят металла, в присутствии гидроксидулавливающего агента, или с основанием, представляющим собой алкоголят металла, которое предварительно было обработано гидроксидулавливающим агентом.

В некоторых вариантах осуществления, соединение (iii) сушат перед реакцией с основанием, представляющим собой алкоголят металла.

В некоторых вариантах осуществления, соединение (iii) обрабатывают обезвоживающими реагентами и/или веществами перед реакцией с основанием, представляющим собой алкоголят металла.

Обезвоживающие реагенты и/или вещества включают (но не ограничиваются только ими) триалкилортоформиаты, высокогигроскопичные неорганические соли, молекулярные сита и их комбинацию.

Триалкилортоформиаты включают (но не ограничиваются только ими) триметилортоформиат и триэтилортоформиат.

В некоторых вариантах осуществления, продукт со стадии (ii) обрабатывают обезвоживающим реагентом в присутствии кислоты. Примеры кислоты включают органическую кислоту или неорганическую кислоту.

Органические кислоты включают (но не ограничиваются только ими) *p*-толуолсульфокислоту, бензолсульфокислоту, метансульфокислоту, трифторуксусную кислоту и уксусную кислоту.

Неорганические кислоты включают (но не ограничиваются только ими) серную кислоту, фосфорную кислоту и соляную кислоту.

В некоторых вариантах способа, реакция проводится при атмосферном давлении или при повышенном давлении до 6 бар.

В некоторых вариантах осуществления, металл является щелочным или щелочноземельным.

В некоторых вариантах осуществления, спирт представляет собой метанол.

В некоторых вариантах осуществления, спирт представляет собой этанол.

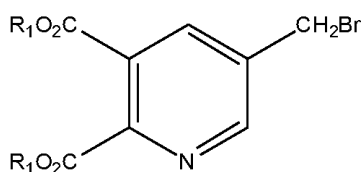
В некоторых вариантах осуществления, гидроксидулавливающий агент представляет собой метилацетат.

В некоторых вариантах осуществления, гидроксидулавливающий агент представляет собой этилацетат.

В некоторых вариантах осуществления, соединение, имеющее формулу (III), реагирует с основанием, представляющим собой алкоголят металла, в присутствии гидроксидулавливающего агента.

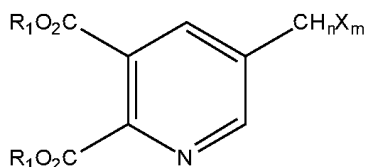
В некоторых вариантах осуществления, соединение, имеющее формулу (III), реагирует с основанием, представляющим собой алкоголят металла, которое предварительно было обработано гидроксидулавливающим агентом.

В настоящем изобретении описан также способ получения соединения, имеющего формулу



(IIa)

где каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, включающий реакцию соединения, имеющего формулу (IIb-с)



(IIb-с),

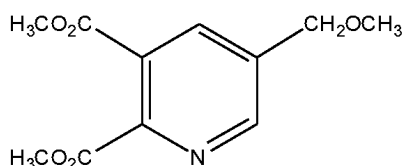
где  $n=1$  и  $m=2$  (IIb), или  $n=0$  и  $m=3$  (IIс);

каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил и

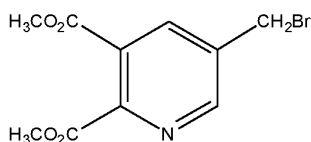
X представляет собой бром, с диалкилфосфитом с получением соединения, имеющего формулу (IIa).

В некоторых вариантах осуществления, указанный способ, а именно стадии (i), (ii) и (iii), проводят в одном реакционном сосуде.

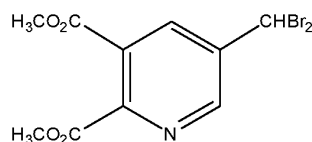
В некоторых вариантах осуществления, соединение, имеющее формулу (I), имеет структуру



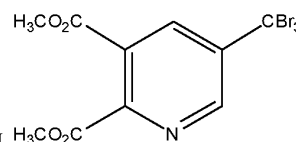
В некоторых вариантах осуществления, соединения, имеющие формулы (IIa-с), имеют структуры



(IIa);

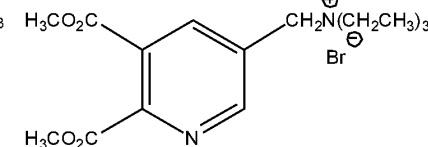
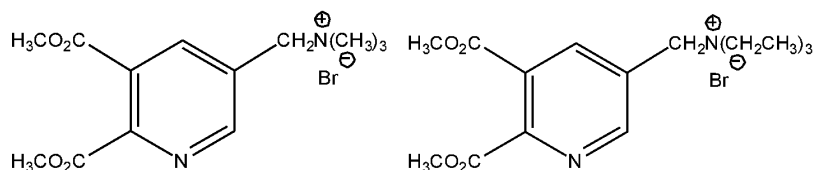


(IIb);

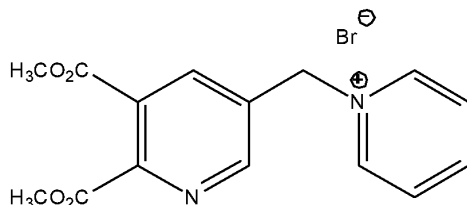


(IIc).

В некоторых вариантах осуществления, соединение, имеющее формулу (III), имеет структуру



или



В некоторых вариантах осуществления, реакцию 3-метилпиридин-5,6-диалкил дикарбоксилата с пероксимоносульфатом калия OXONE® проводят в растворителе.

Пероксимоносульфат калия применяется в качестве окислителя и коммерчески доступен от DuPont под торговой маркой OXONE® в качестве компонента тройной соли, имеющей формулу  $KHSO_5 \cdot 0.5KHSO_4 \cdot 0.5K_2SO_4$ . В некоторых вариантах осуществления, источником пероксимоносульфата калия является OXONE®.

В некоторых вариантах осуществления, OXONE® означает раствор  $KHSO_5 \cdot 0.5KHSO_4 \cdot 0.5K_2SO_4$  в воде. Концентрация OXONE® может составлять (но не ограничивается только этими значениями) 10%, 20%, 30%, 40% или 50%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация OXONE® в воде составляет 19%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация OXONE® в воде составляет 25%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OXONE®, в реакционном растворе составляет 1%, или 2%, или 3%, или 4%, или 5%, или 6%, или 7%, или 8%, или 9%, или 10%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OXONE®, в реакционном растворе составляет 5%. В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OXONE®, в реакционном растворе составляет 1%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата в реакционном растворе составляет меньше 1%, или 2%, или 3%, или 4%, или 5%, или 6%, или 7%, или 8%, или 9%, или 10%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата в реакционном растворе составляет меньше 5%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата в реакционном растворе составляет меньше 1%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация галогенидной соли металла в реакционном растворе составляет 1%, или 2%, или 3%, или 4%, или 5%, или 6%, или 7%, или 8%, или 9%, или 10%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация галогенидной соли металла в реакционном растворе составляет 5%. В некоторых вариантах осуществления, концентрация галогенидной соли металла в реакционном растворе составляет 1%.

В некоторых вариантах осуществления любой из описанных выше реакций бромирования, растворитель представляет собой неполярный растворитель.

В некоторых вариантах осуществления, неполярный растворитель может включать (но не ограничивается только ими) дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, перхлорэтилен, трихлорэтан, хлорбензол, 2-дихлорбензол, 3-дихлорбензол, 4-дихлорбензол, бензол, четыреххлористый углерод или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления, мольное соотношение пероксимоносульфата калия, например OXONE®, и пиридинового субстрата составляет от примерно 0,7:1,0 до примерно 3,5:1,0.

В некоторых вариантах осуществления, мольное соотношение пероксимоносульфата калия, например OXONE®, и пиридинового субстрата составляет 0,3:1,0, или 0,7:1,0, или 1,1:1,0, или 1,5:1,0, или 2,0:1,0, или 2,5:1,0, или 3,0:1,0, или 3,5:1,0.

В некоторых вариантах осуществления, мольное соотношение пероксимоносульфата калия, например OXONE®, и пиридинового субстрата составляет 0,37:1,0.

В некоторых вариантах осуществления, указанные выше мольные соотношения поддерживаются при добавлении каждой порции OXONE®.

В некоторых вариантах осуществления, общее количество пероксимоносульфата калия, например OXONE®, добавляют по меньшей мере в две порции, три порции, четыре порции, пять порций, шесть порций, семь порций, восемь порций, девять порций или десять порций.

В некоторых вариантах осуществления, общее количество галогенидной соли металла добавляют по меньшей мере в две порции, три порции, четыре порции, пять порций, шесть порций, семь порций, восемь порций, девять порций или десять порций.

В некоторых вариантах осуществления, реакция проводится со светом и в отсутствие радикального инициатора.

В некоторых вариантах осуществления, реакция проводится со светом и в отсутствие радикального инициатора, и общее количество пероксимоносульфата калия, например OXONE®, добавляют в один прием.

В некоторых вариантах осуществления, реакция проводится в присутствии радикального инициатора.

В некоторых вариантах осуществления, реакция проводится в присутствии радикального инициатора, и все количество пероксимоносульфата калия, например OXONE®, добавляют в один прием.

В некоторых вариантах осуществления, реакция проводится со светом и в отсутствие радикального инициатора, и общее количество галогенидной соли металла добавляют в один прием.

В некоторых вариантах осуществления, реакция проводится в присутствии радикального инициатора, и все количество галогенидной соли металла добавляют в один прием.

В некоторых вариантах осуществления, мольное соотношение галогенидной соли металла и пиридинового субстрата составляет от примерно 0,3:1,0 до примерно 3,5:1,0.

В некоторых вариантах осуществления, мольное соотношение галогенидной соли металла и пиридинового субстрата составляет от примерно 0,7:1,0 до примерно 3,5:1,0.

В некоторых вариантах осуществления, мольное соотношение галогенидной соли металла и пиридинового субстрата составляет 0,41:1,0.

В некоторых вариантах осуществления, указанные выше мольные соотношения поддерживаются при добавлении каждой порции галогенидной соли металла.



В некоторых вариантах осуществления, мольное соотношение галогенидной соли металла и пиридинового субстрата составляет 0,7:1,0, или 1,1:1,0, или 1,5:1,0, или 2,0:1,0, или 2,5:1,0, или 3,0:1,0, или 3,5:1,0.

В некоторых вариантах осуществления, общее количество галогенидной соли металла добавляют по меньшей мере в две порции, три порции, четыре порции, пять порций, шесть порций, семь порций, восемь порций, девять порций или десять порций.

В некоторых вариантах осуществления любой из описанных выше реакций бромирования, реакция проводится при значении pH меньше 5, или меньше 4,5, или меньше 4, или меньше 3,5, или меньше 3, или меньше 2,5, или меньше 2, или меньше 1,5, или меньше 1,0, или меньше 0,5.

В некоторых вариантах осуществления любой из описанных выше реакций бромирования, реакция проводится при значении pH примерно от 1,0 до 2,0.

В некоторых вариантах осуществления любой из описанных выше реакций бромирования, концентрация пероксимоносульфата калия, например OXONE®, или диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата и/или галогенидной соли металла в реакционном растворе составляет меньше 10%, или меньше 9%, или меньше 8%, или меньше 7%, или меньше 6%, или меньше 5%, или меньше 4%, или меньше 3%, или меньше 2%, или меньше 1%, или меньше 0,75%, или меньше 0,5%, или меньше 0,2%, или меньше 0,1%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OXONE®, или диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата и/или галогенидной соли металла в реакционном растворе поддерживается в ходе реакции на уровне меньше 10%, или меньше 9%, или меньше 8%, или меньше 7%, или меньше 6%, или меньше 5%, или меньше 4%, или меньше 3%, или меньше 2%, или меньше 1%, или меньше 0,75%, или меньше 0,5%, или меньше 0,2%, или меньше 0,1%.

В некоторых вариантах осуществления, концентрация пероксимоносульфата калия, например OXONE®, или диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата и/или галогенидной соли металла в реакционном растворе поддерживается в ходе реакции равной примерно 1%, 2% или 5%.

В некоторых вариантах осуществления, реакцию 3-метилпиридин-5,6-диалкил дикарбоксилата с пероксимоносульфатом калия, например OXONE®, и галогенидной солью металла проводят непрерывным способом, т.е. пероксимоносульфат калия, например OXONE®, добавляют медленно, и концентрация пероксимоносульфата калия, например OXONE®, или диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата составляет не более 1%, 2% или 5% на протяжении всего времени реакции.

В некоторых вариантах осуществления любой из описанных выше реакций бромирования, концентрация пероксимоносульфата калия, например OXONE®, в водной фазе реакционной смеси составляет меньше 10%, или меньше 9%, или меньше 8%, или меньше 7%, или меньше 6%, или меньше 5%, или меньше 4%, или меньше 3%, или меньше 2%, или меньше 1%, или меньше 0,75%, или меньше 0,5%, или меньше 0,2%, или меньше 0,1%.

В некоторых вариантах осуществления любой из описанных выше реакций бромирования, концентрация пероксимоносульфата калия, например OXONE®, или диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата в реакционном растворе составляет меньше 10%, или меньше 9%, или меньше 8%, или меньше 7%, или меньше 6%, или меньше 5%, или меньше 4%, или меньше 3%, или меньше 2%, или меньше 1%, или меньше 0,75%, или меньше 0,5%, или меньше 0,2%, или меньше 0,1%.

В некоторых вариантах осуществления любой из описанных выше реакций бромирования, концентрация пероксимоносульфата калия, например OXONE®, и/или диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата и/или галогенидной соли металла в применяющемся в реакции растворителе составляет меньше 10%, или меньше 9%, или меньше 8%, или меньше 7%, или меньше 6%, или меньше 5%, или меньше 4%, или меньше 3%, или меньше 2%, или меньше 1%, или меньше 0,75%, или меньше 0,5%, или меньше 0,2%, или меньше 0,1%.

В некоторых вариантах осуществления, пероксимоносульфат калия, например OXONE®, постепенно добавляют в реакционную колбу и/или реактор в виде одной или больше порций.

В некоторых вариантах осуществления, галогенидную соль металла постепенно добавляют в реакционную колбу и/или реактор в виде одной или больше порций.

В некоторых вариантах осуществления, галогенидную соль металла постепенно добавляют в реакционную колбу и/или реактор в виде одной или больше порций.

В некоторых вариантах осуществления, пероксимоносульфат калия, например OXONE®, добавляют по каплям в реакционную колбу и/или реактор.

В некоторых вариантах осуществления, галогенидную соль металла добавляют по каплям в реакционную колбу и/или реактор.

В некоторых вариантах осуществления, пероксимоносульфат калия, например OXONE®, добавляют в реакционный раствор в виде 1-9 порций.

В некоторых вариантах осуществления, галогенидную соль металла добавляют в реакционный раствор в виде 1-9 порций.

В некоторых вариантах осуществления любой из описанных выше реакций бромирования, реакцию проводят при температуре 60-80°C.

В некоторых вариантах осуществления любой из описанных выше реакций бромирования, реакция проводится в присутствии радикального инициатора.

Радикальный инициатор включает (но не ограничивается только ими) неорганические пероксиды, органические пероксиды и азоинициаторы.

Примеры азоинициаторов могут включать (но не ограничиваются только ими) 2,2'-азо-бис-(2-метилпропионитрил) (AIBN); 2,2'-азо-бис-(2-метилбутиронитрил) (VAZO67) и 1,1'-азо-бис-(циклогексанкарбонитрил) (VAZO88).

Примеры органических пероксидов могут включать (но не ограничиваются только ими) третбутилгидропероксид и бензоил пероксид.

Примеры неорганических пероксидов могут включать (но не ограничиваются только ими) персульфат аммония и персульфат натрия.

В некоторых вариантах осуществления, металл представляет собой щелочной металл или щелочно-земельный металл.

В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой бромид, хлорид, иодид или фторид.

В некоторых вариантах осуществления, выход в реакции бромирования составляет более 60%, 70%, 80% или 90%.

В некоторых вариантах осуществления, выход монобромированного продукта (IIa) в реакции бромирования составляет более 40%.

В некоторых вариантах осуществления, выход дибромированного продукта (IIb) в реакции бромирования составляет более 40%.

В некоторых вариантах осуществления, выход трибромированного продукта (IIc) в реакции бромирования составляет меньше 5%.

В некоторых вариантах осуществления, конверсия в продукт в реакции 3-метилпиридин-5,6-диалкил дикарбоксилата с OXONE® и галогенидной солью металла составляет по меньшей мере 99,9%.

В некоторых вариантах осуществления, конверсия в продукт в реакции 3-метилпиридин-5,6-диалкил дикарбоксилата с OXONE® и галогенидной солью металла составляет по меньшей мере 95%.

В некоторых вариантах осуществления, конверсия в продукт в реакции 3-метилпиридин-5,6-диалкил дикарбоксилата с OXONE® и галогенидной солью металла составляет по меньшей мере 90%.

В некоторых вариантах осуществления, конверсия в продукт IIa в реакции 3-метилпиридин-5,6-диалкил дикарбоксилата с OXONE® и галогенидной солью металла составляет по меньшей мере 40%.

В некоторых вариантах осуществления, конверсия в продукт IIb в реакции 3-метилпиридин-5,6-диалкил дикарбоксилата с OXONE® и галогенидной солью металла составляет по меньшей мере 40%.

Амин может представлять собой нуклеофильный амин или ненуклеофильный амин. В некоторых вариантах осуществления, нуклеофильный амин представляет собой (но не ограничивается только ими) триметиламин, триэтиламин или пиридин. Примеры ненуклеофильных аминов могут включать (но не ограничиваются только им) этилдиизопропиламин.

В некоторых вариантах осуществления, смесь, содержащая соединения, имеющие формулу IIb и/или IIc, реагирует с диалкилфосфитом в присутствии амина.

Диалкилфосфит представляет собой (но не ограничивается только им) диэтилфосфит (ДЭФ).

В некоторых вариантах осуществления, смесь, содержащая соединения, имеющие формулу IIb и/или IIc, реагирует с диалкилфосфитом в присутствии нуклеофильного амина с получением соединения (IIIa), который реагирует с нуклеофильным амином с получением соединения (III).

В некоторых вариантах осуществления, смесь, содержащая соединения, имеющие формулу (IIb) и/или (IIc), реагирует с диалкилфосфитом в присутствии триметиламина, с получением соединения (IIa), которое реагирует с нуклеофильным амином с получением соединения (III).

В некоторых вариантах осуществления, соединение (IIa) получают до реакции с нуклеофильным амином.

В некоторых вариантах осуществления, соединение (IIa) получают до реакции с амином реакцией с диалкилфосфитом в присутствии ненуклеофильного амина.

В некоторых вариантах осуществления, нуклеофильный амин выбран из группы, состоящей из триметиламина, триэтиламина и пиридина.

В некоторых вариантах осуществления, ненуклеофильный амин выбран из группы, состоящей из третбутилдиметиламина, изобутилдиметиламина.

В одном варианте осуществления, нуклеофильный амин представляет собой триэтиламин.

В некоторых вариантах осуществления, амин представляет собой газ.

В некоторых вариантах осуществления, амин представляет собой жидкость или раствор газообразного амина.

В некоторых вариантах осуществления, реакцию смеси, содержащей соединения, имеющие формулу IIb и/или IIc, с амином и диалкилфосфитом проводят в одном реакционном сосуде.

В некоторых вариантах осуществления, реакцию соединений, имеющих формулу IIb и/или IIc, с амином и диалкилфосфитом проводят в одном реакционном сосуде.

В некоторых вариантах осуществления, смесь, содержащая соединения, имеющие формулу Pb и/или Pc, реагируют с диэтилфосфитом перед реакцией Pa с амином, и продукт Pa не выделяют перед реакцией с амином.

В некоторых вариантах осуществления, смесь, содержащая соединения, имеющие формулу Pa и/или Pb и/или Pc, реагирует с диэтилфосфитом перед реакцией Pa с амином.

В некоторых вариантах осуществления, смесь, содержащая соединения, имеющие формулу Pa и/или Pb и/или Pc, реагирует с диэтилфосфитом перед реакцией Pa с амином, увеличивая количество Pa, и продукт Pa не выделяют перед реакцией с амином.

В некоторых вариантах осуществления, соединения Pa получают реакцией соединения Pb и/или Pc с диалкилфосфитом в присутствии амина.

В некоторых вариантах осуществления, реакцию смеси, содержащей соединения Pa и/или Pb и/или Pc, с амином проводят в присутствии растворителя.

В некоторых вариантах осуществления, реакцию соединения (Pa) с амином проводят в присутствии растворителя.

В некоторых вариантах осуществления, смесь, содержащая соединения Pa и/или Pb и/или Pc, вводят в реакцию с диалкилфосфитом в присутствии амина для превращения присутствующего в смеси количества Pb и Pc в чистое соединение Pa, перед формированием тетраалкиламмониевой соли.

В некоторых вариантах реакции аминирования, реакция проводится в присутствии растворителя.

В некоторых вариантах осуществления, реакцию соединения (III) с основанием, представляющим собой алкоголь металла, проводят в присутствии растворителя.

В некоторых вариантах осуществления, реакцию соединения (III) с основанием, представляющим собой алкоголь металла, проводят в присутствии спиртового растворителя.

Растворитель включает (но не ограничивается только ими) дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, перхлорэтилен, трихлорэтан, хлорбензол, 2-дихлорбензол, 3-дихлорбензол, 4-дихлорбензол, толуол, ксилол, метанол, этанол, 2-пропанол или ацетонитрил, бензол, четыреххлористый углерод или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления любой из описанных выше реакций аминирования, реакция проводится при температуре между примерно 0°C и 25°C.

В некоторых вариантах осуществления любой из описанных выше реакций аминирования, реакция проводится при температуре примерно 0°C, 10°C, 20°C, 30°C, 40°C, 50°C, 60°C, 70°C, 80°C, 90°C или 100°C.

В некоторых вариантах осуществления, реакцию соединения, имеющего формулу (III), с основанием, представляющим собой алкоголь металла, проводят в присутствии гидроксидулавливающего агента.

В некоторых вариантах осуществления, реакцию соединения, имеющего формулу (III), с основанием, представляющим собой алкоголь металла, проводят в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления, растворитель представляет собой спиртовой растворитель.

Растворитель представляет собой (но не ограничивается только ими) метанол или этанол.

В некоторых вариантах осуществления, реакцию соединения, имеющего формулу (III), с основанием, представляющим собой алкоголь металла, проводят в безводных условиях.

В некоторых вариантах осуществления, реакцию соединения, имеющего формулу (III), с основанием, представляющим собой алкоголь металла, проводят в атмосфере азота.

В некоторых вариантах осуществления, реакцию соединения, имеющего формулу (III), с основанием, представляющим собой алкоголь металла, проводят в атмосфере аргона.

В некоторых вариантах осуществления, растворитель сушат перед реакцией с основанием, представляющим собой алкоголь металла.

Гидроксидулавливающий агент представляет собой (но не ограничивается только ими) метилацетат, этилацетат.

Металл в основании, представляющем собой алкоголь металла, может представлять собой щелочной или щелочноземельный металл.

Спирт в основании, представляющем собой алкоголь металла, может представлять собой метанол, этанол или фенол.

Щелочной металл представляет собой (но не ограничивается только ими) натрий или калий.

Щелочноземельный металл представляет собой (но не ограничивается только им) магний.

В некоторых вариантах осуществления, реакцию соединения, имеющего формулу (III), с основанием, представляющим собой алкоголь металла, проводят при температуре 50-90°C.

Выделение соединения (I)-(III) можно проводить стандартным способом, известным квалифицированным специалистам в данной области.

Описанный в настоящем изобретении способ обеспечивает преимущество в том, что он дает целевой продукт с более высоким выходом при менее сложной очистке.

Описанный в настоящем изобретении способ обеспечивает преимущество в том, что он дает целевой продукт с более высоким выходом при меньших затратах времени, с более дешевой и экологически безопасной очисткой.

Описанный в настоящем изобретении способ обеспечивает преимущество в том, что он дает целевой продукт с меньшими затратами.

Описанный в настоящем изобретении способ обеспечивает преимущество в том, что он позволяет избежать применения токсичных реагентов, которые являются нежелательными для промышленного применения из-за связанных с применением таких реагентов рисками.

Описанный в настоящем изобретении способ обеспечивает также преимущество в том, что его можно реализовать в одном реакционном сосуде.

Стадия (i).

В настоящем изобретении бромирование представляет собой одностадийную реакцию, в которой 3-метилпиридин-5,6-диалкил дикарбоксилат превращают в соответствующие бромированные продукты, используя NaBr в качестве источника брома более чем на 90% за один цикл реакции (без обработки реакционной смеси и выделения продукта). Когда бром (Br<sub>2</sub>) применяется в качестве источника брома, бром превращается в анион брома, и только 40% используется в реакции. Поэтому достигается только 50%-ная конверсия (см., например, WO 2010/0055139). В настоящем изобретении используется 80% источника брома. Для достижения высокой конверсии требуются многоцикличные реакции. Многоцикличные реакции приводят к огромному перерасходу исходного вещества (избыток брома) и сложной обработке реакционной смеси, что дает огромное количество отходов.

Реакция бромирования с N-бромсукцинимидом с использованием 150% (1,5 экв.) бромирующего агента обеспечивала 70%-ную конверсию, в то время как использование 1,5 экв. NaBr в настоящем изобретении обеспечивает конверсию более 90%. После 6 циклов добавления окислителя, конверсия составляет более 94,0%.

В настоящем изобретении конверсия в реакции бромирования составляет более 90%, без необходимости выделения избытка исходного соединения и повторного проведения реакции (учитывая общее количество моно-, ди- и трибромированных продуктов).

Было обнаружено, что бромированный продукт устойчив в условиях реакции и не разлагается. Как продукт, так и исходное вещество могут претерпевать гидролиз по сложноэфирной группе в водной среде.

Кроме того, неожиданно было обнаружено, что когда реакцию бромирования проводят без света и в присутствии радикального инициатора, образуются главным образом продукты бромирования с очень ограниченным количеством продукта бензильного окисления (см., например, работу Moriyama et al., 2012). Неожиданно было обнаружено, что для получения продукта окисления необходимо применение и света, и OXONE®.

Стадия (ii).

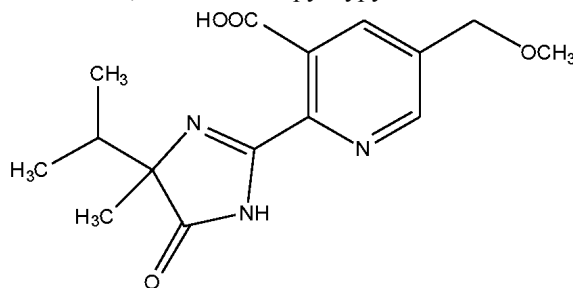
Эта стадия позволяет использовать полибромированные побочные продукты и делает возможным достижение высокой конверсии, при этом не требуется выделения непрореагировавшего исходного соединения, что существенно важно при низкой конверсии; и более высокий выход становится достижимым, поскольку полибромированные побочные продукты (главным образом дибромированные) приводят к снижению выхода, если их не использовать.

Стадия (iii).

Дебромирование монобромированного интермедиата требует применения диалкилфосфита и основания, которое недостаточно нуклеофильное, чтобы реагировать с монобромированным интермедиатом. Поскольку монобромированный интермедиат реагирует с третичным амином или производным пиридина на следующей стадии, такой реагент можно применять в качестве дебромирующего основания, позволяющего комбинировать обе стадии в одном процессе, проводимом в одном реакционном сосуде и исключающем потребность в дополнительном ненуклеофильном основании, которое может являться дорогостоящим реагентом.

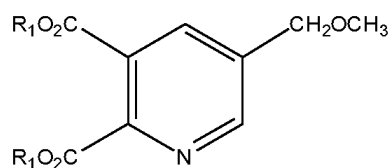
Кроме того, на стадии (iii), где применяется улавливающий реагент, например метилацетат, условия реакции мягкие, и поэтому нет необходимости в использовании высокой температуры или давления (герметично закрытый реактор) для получения простоэфирного продукта.

В способе получения соединения, имеющего структуру



(Im),

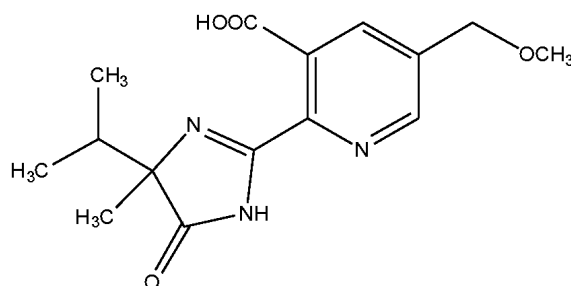
который включает превращение диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата в соединение, имеющее структуру



(I),

где каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, улучшение представляет собой превращение диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата в соединение, имеющее формулу (I), способом согласно любому варианту осуществления настоящего изобретения.

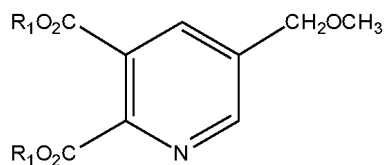
В некоторых вариантах осуществления, описан способ получения соединения, имеющего структуру



(Im),

который включает:

(a) получение соединения, имеющего формулу (I)



(I),

где каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, согласно любому варианту осуществления настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает:

(b) превращение соединения, имеющего формулу (I), в соединение, имеющее формулу (Im).

В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает:

(b) превращение диэфирного соединения, имеющего формулу (I), в соответствующий ангидрид;

(c) реакцию ангидрида с 2-амино-2,3-диметилбутаннитрилом с последующей катализируемой основанием конденсацией с образованием соединения, имеющего формулу (Im).

В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает:

(b) превращение диэфирного соединения, имеющего формулу (I), в соответствующий ангидрид;

(c) реакцию ангидрида с 2-амино-2,3-диметилбутаннитрилом с последующим катализируемым кислотой гидролизом нитрила до первичного амида, и затем с катализируемой основанием конденсацией с образованием соединения, имеющего формулу (Im).

В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает: (b) реакцию диэфирного соединения, имеющего формулу (I), с 2-амино-2,3-диметилбутирамидом с образованием соединения, имеющего формулу (Im).

В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает:

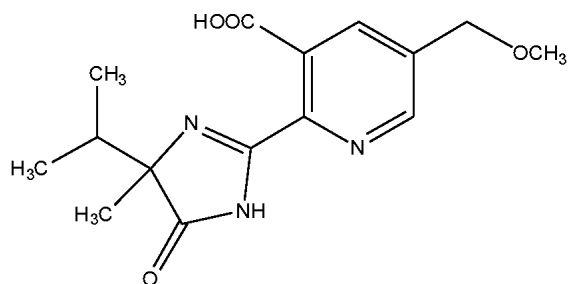
(b) реакцию диэфирного соединения, имеющего формулу (I), с 2-амино-2,3-диметилбутирамидом в присутствии основания, с образованием соединения, имеющего формулу (Im).

В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает:

(b) реакцию диэфирного соединения, имеющего формулу (I), с 2-амино-2,3-диметилбутирамидом в присутствии основания и

(c) кислотную обработку с образованием соединения, имеющего формулу (Im).

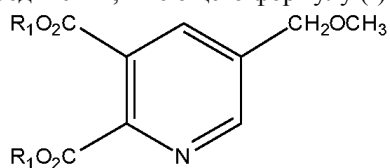
В некоторых вариантах осуществления, описан способ получения соединения, имеющего структуру



(Im),

который включает:

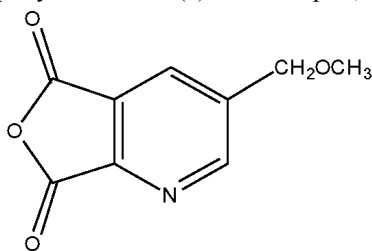
(a) превращение диэфирного соединения, имеющего формулу (I)



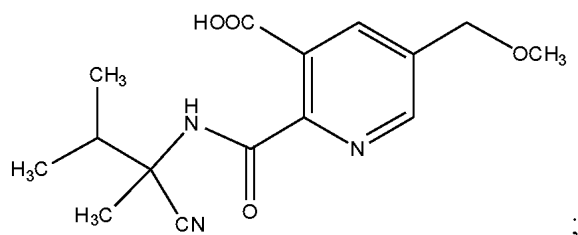
(I),

где каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, полученного согласно любому варианту осуществления настоящего изобретения, в соответствующую дикислоту в условиях гидролиза;

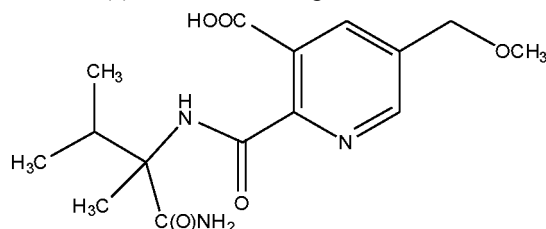
(b) превращение дикислоты - продукта стадии (a) - в ангидрид, имеющий структуру



(c) реакцию ангидрида - продукта стадии (b) - с 2-амино-2,3-диметилбутаннитрилом с образованием соединения, имеющего структуру

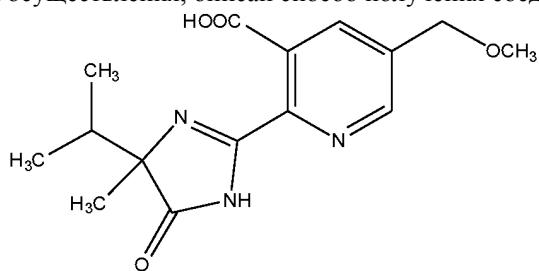


(d) реакцию продукта со стадии (c) с кислотой с образованием соединения, имеющего структуру



(e) реакцию продукта со стадии (d) с основанием с образованием соединения, имеющего формулу (Im).

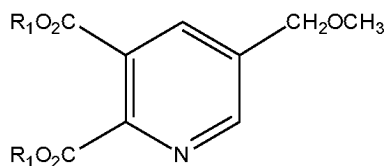
В некоторых вариантах осуществления, описан способ получения соединения, имеющего структуру



(Im),

который включает:

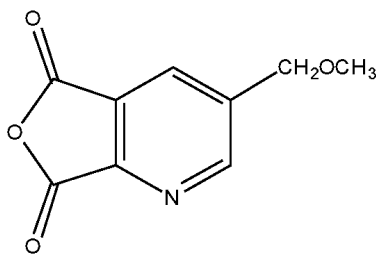
(a) превращение диэфирного соединения, имеющего формулу (I)



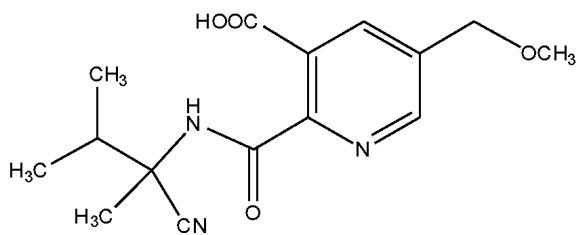
(I),

где каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, полученного согласно любому варианту осуществления настоящего изобретения, в соответствующую дикислоту в условиях гидролиза;

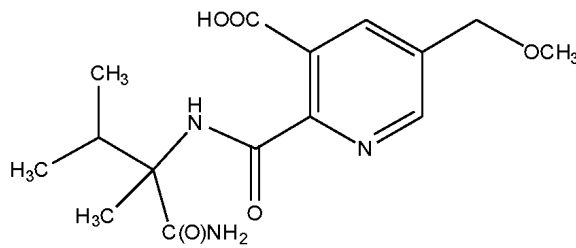
(b) превращение дикислоты - продукта стадии (a) - в ангидрид, имеющий структуру



(c) реакцию ангидрида - продукта стадии (b) - с 2-амино-2,3-диметилбутаннитрилом с образованием соединения, имеющего структуру



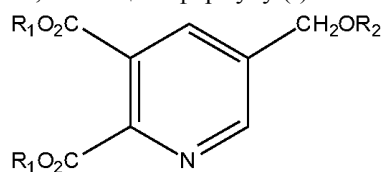
(c) реакцию ангидрида - продукта стадии (b) - с 2-амино-2,3-диметилбутирамидом с образованием соединения, имеющего структуру



(d) реакцию продукта со стадии (c) с основанием с образованием соединения, имеющего формулу (Im).

В некоторых вариантах осуществления, описано применение соединения, имеющего формулу (I), полученного согласно любому варианту осуществления настоящего изобретения, для получения имазамокса.

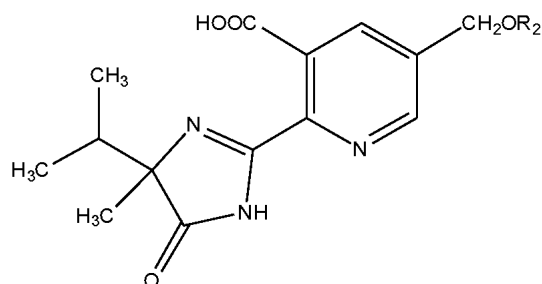
Способ превращения соединения, имеющего формулу (I)



(I),

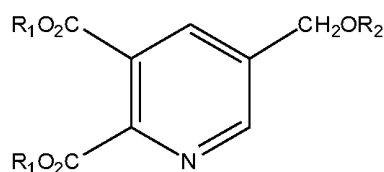
где каждый R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил и

R<sub>2</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил, в соответствующий гербицид, имеющий формулу



описан в следующих документах: US 5973154, US 2011/0245506 A1, WO 2010/055042 A1, WO 2010/066669 A1 и/или EP 0166907, содержание каждого из которых включено в настоящий текст посредством ссылки.

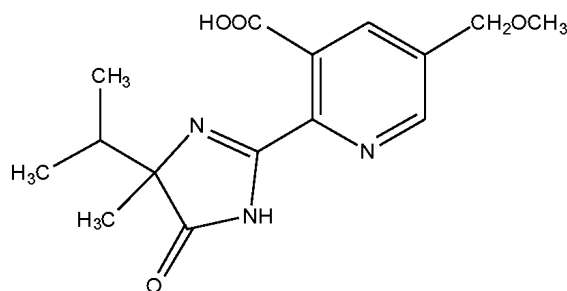
Способ превращения соединения, имеющего формулу (I)



(I)

где каждый R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил и

R<sub>2</sub> представляет собой метил, в соответствующий гербицид, имеющий формулу



описано в следующих документах: US 5973154, US 2011/0245506 A1, WO 2010/055042 A1, WO 2010/066669 A1 и/или EP 0166907, содержание каждого из которых включено в настоящий текст посредством ссылки.

Указанные реакции проходят при условиях, обеспечивающих получение целевого соединения. Такие условия, например, температура, время реакции, молярная концентрация и т.д., могут варьироваться квалифицированными специалистами в данной области, основываясь на способах и методиках, описанных в настоящем тексте.

В тех случаях, когда в настоящем тексте указаны диапазоны, следует понимать, что указанный диапазон включает все целочисленные и десятичные значения, входящие в данный диапазон, а также любые поддиапазоны. Например, диапазон от 77 до 90% включает значения 77, 78, 79, 80, 81% и т.д.

При использовании в настоящем тексте, термин "примерно" в отношении указанного числового значения охватывает диапазон от +1% до -1% от указанного значения. Например, "примерно 100 мг/кг" включает значения 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9, 100, 100,1, 100,2, 100,3, 100,4, 100,5, 100,6, 100,7, 100,8, 100,9 и 101 мг/кг. Соответственно, "примерно 100 мг/кг" в одном варианте осуществления включает 100 мг/кг.

Следует понимать, что в случаях, когда указан диапазон для параметра, все целочисленные значения и десятичные доли, входящие в данный диапазон, также охватываются настоящим изобретением.



При использовании в настоящем тексте, термин "алкил" включает разветвленные и линейные насыщенные алифатические углеводородные группы, имеющие указанное число атомов углерода. Так,  $C_1-C_n$ , например в термине " $C_1-C_n$  алкил", включает группы, содержащие 1, 2..., n-1 или n атомов углерода в линейной или разветвленной цепочке, и конкретнее включает метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, изопропил, изобутил, вторбутил и т.д. Вариантами могут являться  $C_1-C_{12}$  алкил,  $C_2-C_{12}$  алкил,  $C_3-C_{12}$  алкил,  $C_4-C_{12}$  алкил и т.д. Вариантами могут являться  $C_1-C_8$  алкил,  $C_2-C_8$  алкил,  $C_3-C_8$  алкил,  $C_4-C_8$  алкил и т.д. Термин "алкокси" означает алкильную группу, описанную выше, присоединенную через атом кислорода, выполняющий роль мостика.

Каждый описанный в настоящем тексте вариант осуществления применим к каждому другому из описанных вариантов осуществления. Таким образом, все комбинации различных элементов, описанных в настоящем тексте, входят в объем притязаний настоящего изобретения.

Настоящее изобретение будет более понятно при рассмотрении представленных далее экспериментальных данных, но квалифицированным специалистам в данной области будет ясно, что конкретные примеры, подробно описанные в настоящей заявке, являются лишь иллюстрацией настоящего изобретения, которое более полно описано в Формуле изобретения.

Настоящее изобретение иллюстрируется приведенными ниже примерами, но не ограничивается только ими.

### Экспериментальная часть

#### Пример 1.

Получение диметил-5,6-дикарбоксилат-3-пиридинилметил бромида смеси, имеющей формулу (Па-с) 3-метилпиридин 5,6-диметилдикарбоксилат (286,8 ммоль, 60 г) нагревают до полного расплавления и добавляют в 210 мл 1,2-дихлорэтана. AIBN (3,1 ммоль, 0,6 г) добавляют в реакционную смесь, затем добавляют 17,3%-ный раствор NaBr в воде (118,7 ммоль, 70,6 г). Значение pH доводят до 1,5-2,0 с помощью 98%-ной  $H_2SO_4$ . Реакционную смесь перемешивают при 70-75°C, добавляя 169,8 г 19,3%-ного OXONE® (3,4%  $H_2SO_4$  раствор, 106,6 ммоль  $KHSO_5$ ) в течение 30 мин. Раствор становится окрашенным. Раствор кипятят 2 ч, затем охлаждали до 25°C. Водную фазу отбрасывают.

Дополнительную порцию AIBN (3,1 ммоль, 0,6 г) добавляют в реакционную смесь, затем добавляют дополнительную порцию 17,3%-ного раствора NaBr (118,7 ммоль, 70,6 г). Значение pH доводят до 1,5-2,0 с помощью 98%-ной  $H_2SO_4$ . Реакционную смесь перемешивают при 70-75°C, добавляя еще 169,8 г 19,3%-ного OXONE® (3,4%  $H_2SO_4$  раствор, 106,6 ммоль) в течение 30 мин. Раствор становится окрашенным. Раствор кипятят 2 ч, затем охлаждали до 25°C. Водную фазу отбрасывают.

Третью порцию AIBN (3,1 ммоль, 0,6 г) добавляют в реакционную смесь, затем добавляют третью порцию 17,3%-ного раствора NaBr (118,7 ммоль, 70,6 г). Значение pH доводят до 1,5-2,0 с помощью 98%-ной  $H_2SO_4$ . Реакционную смесь перемешивают при 70-75°C, добавляя еще 169,8 г 19,3%-ного OXONE® (3,4%  $H_2SO_4$  раствор, 106,6 ммоль) в течение 30 мин. Раствор становится окрашенным. Раствор кипятят 2 ч, затем охлаждали до 25°C. Водную фазу отбрасывают.

Четвертую порцию AIBN (3,1 ммоль, 0,6 г) добавляют в реакционную смесь, затем добавляют четвертую порцию 17,3%-ного раствора NaBr (118,7 ммоль, 70,6 г). Реакционную смесь перемешивают при 70-75°C, добавляя еще 169,8 г 19,3%-ного OXONE® (3,4%  $H_2SO_4$  раствор, 106,6 ммоль) в течение 30 мин. Раствор становится окрашенным. Раствор кипятят 2 ч, затем охлаждали до 25°C. Водную фазу отбрасывают.

Пятую порцию AIBN (3,1 ммоль, 0,6 г) добавляют в реакционную смесь, затем добавляют пятую порцию 17,3%-ного раствора NaBr (118,7 ммоль, 70,6 г). Реакционную смесь перемешивают при 70-75°C, добавляя еще 169,8 г 19,3%-ного OXONE® (3,4%  $H_2SO_4$  раствор, 106,6 ммоль) в течение 30 мин. Раствор становится окрашенным. Раствор кипятят 2 ч, затем охлаждали до 25°C. Водную фазу отбрасывают.

Шестую порцию AIBN (3,1 ммоль, 0,6 г) добавляют в реакционную смесь, затем добавляют шестую порцию 17,3%-ного раствора NaBr (118,7 ммоль, 70,6 г). Реакционную смесь перемешивают при 70-75°C, добавляя еще 169,8 г 19,3%-ного OXONE® (3,4%  $H_2SO_4$  раствор, 106,6 ммоль) в течение 30 мин. Раствор становится окрашенным. Раствор кипятят 2 ч затем охлаждали до 25°C. Водную фазу отбрасывают. Органическую фазу промывают 420 г 5%-ного раствора  $NaHCO_3$ . Органическую фазу промывают 420 г насыщенного раствора NaCl. Органическую фазу сушили над  $MgSO_4$  и фильтровали. Растворитель упаривали при пониженном давлении досуха, получая 91,4 г вязкого коричневого масла с конверсией 96,3% (моно-, ди- и трибромированные продукты).

Обрабатывают бисульфитом натрия, добавляя 20%-ный раствор бисульфита натрия до полной нейтрализации (отслеживают с помощью индикаторной бумаги с иодидом калия).

Таблица 1

Конверсия за цикл [стадия (i)]				
Цикл №	MPDC-DME	BPDC-DME	DPDC-DME	TPDC-DME
1	73,5%	23,7%	0,9%	не опр.
2	50,1%	44,1%	3,8%	не опр.
3	30,1%	57,4%	9,9%	0,8%
4	16,8%	61,4%	18,3%	1,0%
5	7,9%	57,8%	29,5%	1,9%
6	2,9%	48,8%	41,4%	3,7%

Реакция со светом без инициатора.

Диэтил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилат (5,6 г, 23,6 ммоль) добавляют в 1,2-дихлорэтан (40 мл). В полученный раствор добавляют KBr (3,4 г, 28,6 ммоль). Добавляют OXONE® (14,0 г, 45,5 ммоль; KHSO<sub>5</sub>) и затем воду (40 г), и реакционную смесь облучают вольфрамовой лампой 7,5 ч.

Таблица 2

Конверсия при облучении [стадия (i)]			
1,2 экв. KBr, 1,9 экв. OXONE®, 7 часов, 30-40°C			
MPDC	BPDC	DPDC	CPDC
6,8%	63,9%	25,3%	2,3%

Получение диметил-5,6-дикарбоксилат-3-пиридилметиламмониевой соли, имеющей формулу (III).

Бромированную смесь Па-с (88,4 г) разбавляют добавлением 470 мл 1,2-дихлорэтана. Раствор охлаждают до 0-5°C и добавляют диэтилфосфит (136,9 ммоль, 18,9 г), и затем 33%-ный раствор (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>N (441,0 ммоль, 79,0 г) в EtOH. Реакционную смесь перемешивают 0,5 ч при 0-5°C, затем нагревают до 25°C на 1 ч (реакционную смесь перемешивают 6 ч в случае, если реакция все еще не завершена после добавления дополнительного количества диэтилфосфита (13,8 ммоль, 11,9 г) при 0-5°C, перемешивания при 25°C в течение 1 ч и последующего кипячения в течение 1 ч). Полученный осадок сушат в вакууме при 50°C, получая 77,0 г (221,8 ммоль) продукта (79,9% выход).

Получение диметил-5,6-дикарбоксилат-3-метоксиметилпиридина (I).

Метилацетат (1,35 ммоль, 1,0 г) и раствор метоксида натрия (30% в метаноле) (23,88 ммоль, 4,3 г) добавляют в метанол (20 г) в атмосфере азота. Полученную смесь кипятят (60-65°C) 1 ч, затем охлаждают до 25°C и добавляют соединение III (12,82 ммоль, 5,0 г, 89%). Реакционную смесь перемешивают при кипячении (60-65°C) 3 ч, затем охлаждают до 10-15°C и добавляют по каплям уксусную кислоту (1,45 г) в течение 10 мин. Растворитель упаривают при пониженном давлении досуха. Добавляют толуол (40 мл) и промывают 20 г воды. Водный слой экстрагируют 30 мл толуола, и объединенные органические фазы промывают 20 г воды. Растворитель упаривают при пониженном давлении, получая 2,7 г целевого продукта (87,2% выход, 99,0% чистота).

Обсуждение.

Имеется потребность в разработке улучшенного способа синтеза диалкил-3-алкоксиметил-5,6-дикарбоксилата - интермедиата, который используется в синтезе гербицида имазамокса.

Описанный в настоящем изобретении способ работает при атмосферном давлении, с легкими в обращении материалами, является высокоэффективным, дешевым и безопасным для окружающей среды. Этими достоинствами не обладает никакой из известных в настоящее время способов. Было обнаружено, что синтез диметил 5-(метоксиметил)пиридин-2,3-дикарбоксилата (и родственных диалкил-3-алкоксиметил-5,6 дикарбоксилатов) согласно описанным в настоящем изобретении стадиям синтеза может существенно улучшить конверсию выход получаемого целевого продукта.

Литература:

Kennedy, R.J. et al. (1960) The Oxidation of Organic Substances by Potassium Peroxymonosulfate. J. Org. Chem. 25, 1901.

Liu, Y. et al. (2001) An Efficient Method for the Preparation of Benzylic Bromides. Synthesis 14, 2078.

Moriyama, K. et al. (2014) Selective oxidation of alcohols with alkali metal bromides as bromide catalysts: experimental study of the reaction mechanism. Org. Lett. 79, 6094.

EP 0548532 A1, опубликован 30 июня 1993 (Strong).

EP 0166907 A2, опубликован 8 января 1986 (American Cyanamid Company).

US 5760239, выдан 2 июня 1998 (Wu et al.).

US 5973154, выдан 26 октября 1999 (Drabb et al.).

US 2011/0245506 A1, опубликован 6 октября 2011 (Cortes).

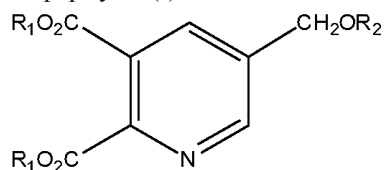
WO 2010/055139 A1, опубликован 20 мая 2010 (Gebhardt et al.).

WO 2010/066669 A1, опубликован 17 июня 2010 (Rippel).

WO 2010/055042 A1, опубликован 20 мая 2010 (Cortes).

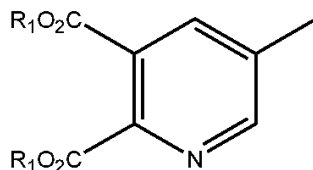
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения формулы (I)

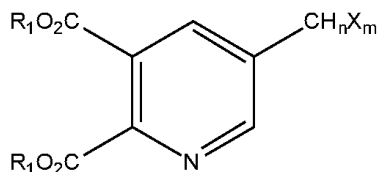


(I),

где каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил и  $R_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, включающий следующие стадии:  
(i) реакция диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата структуры



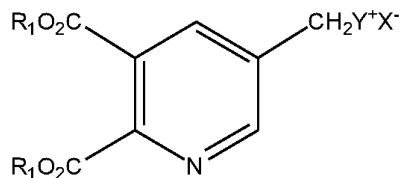
с пероксимоносульфатом калия и галогенидной солью металла, где металл представляет собой щелочной или щелочноземельный металл, с получением смеси, содержащей соединения формулы IIa и/или IIb и/или IIc



(IIa-c),

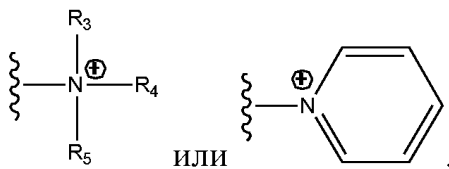
где  $n=2$  и  $m=1$  (IIa),  $n=1$  и  $m=2$  (IIb) или  $n=0$  и  $m=3$  (IIc);  
каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил и  $X$  представляет собой галоген,

(ii) реакция смеси, полученной на стадии (i), с амином с получением соединения формулы (III)



(III),

где каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил;  
 $Y^+$  представляет собой



где  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$ , каждый независимо, представляют собой  $C_1$ - $C_6$  алкил и  $X$  представляет собой галоген,

(iii) реакция соединения формулы (III), полученного на стадии (ii) с основанием, представляющим собой алкоголят металла, где металл представляет собой щелочной или щелочноземельный металл.

2. Способ по п.1, где стадия (i) проходит в присутствии радикального инициатора, выбранный из неорганических пероксидов, органических пероксидов и азо-инициаторов, предпочтительно где радикальный инициатор представляет собой азобисизобутиронитрил (AIBN), или где на стадии (i) радикальную реакцию инициируют видимым светом или ультрафиолетовым излучением или проводят в присутствии видимого света или ультрафиолетового излучения.

3. Способ по п.1 или 2, где источник пероксимоносульфата калия представляет собой тройную соль, имеющую формулу  $KHSO_5 \cdot 0.5KHSO_4 \cdot 0.5K_2SO_4$ , предпочтительно где пероксимоносульфат калия на ста-

дии (i) добавляют в реакционную смесь постепенно двумя или более порциями или где концентрация пероксимоносульфата калия в реакционном растворе меньше 5 или меньше 1%.

4. Способ по любому из пп.1-3, где реакцию проводят в первом подходящем растворителе, выбранном из дихлорметана, хлороформа, 1,2-дихлорэтана, перхлорэтилена, трихлорэтана, хлорбензола, 2-дихлорбензола, 3-дихлорбензола, 4-дихлорбензола, бензола, четыреххлористого углерода или любой их комбинации.

5. Способ по любому из пп.3, 4, где концентрация диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата на стадии (i) в реакционном растворе меньше 5% и/или концентрация галогенидной соли металла на стадии (i) в реакционном растворе меньше 5%.

6. Способ по любому из пп.1-5, где на стадии (ii) реакционная смесь дополнительно содержит диэтилфосфит и амин представляет собой нуклеофильный амин или где на стадии (ii) дигалогенированные и тригалогенированные продукты IIb и IIc со стадии (i) превращают в моногалогенированный продукт IIa перед реакцией с амином.

7. Способ по любому из пп.1-6,

где амин на стадии (ii) представляет собой триметиламин; или

галоген X представляет собой бромид, хлорид, фторид или иодид; или

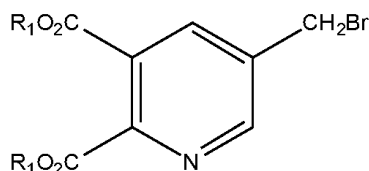
галогенидная соль металла на стадии (i) представляет собой бромид натрия; или

алкоголят металла на стадии (iii) произведен из метанола; или

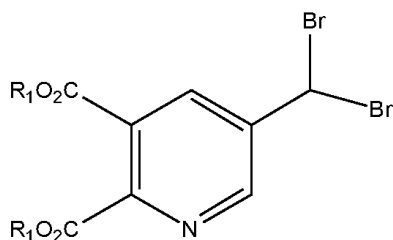
стадию (iii) проводят в присутствии гидроксидулавливающего агента; или

стадию (iii) проводят в присутствии метилацетата в качестве гидроксидулавливающего агента.

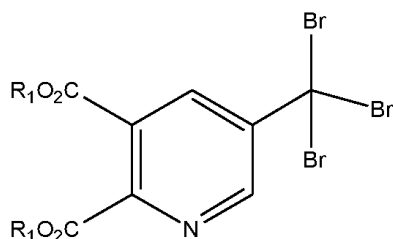
8. Способ по любому из пп.1-7, где стадия (i) дает смесь следующих соединений:



(IIa),

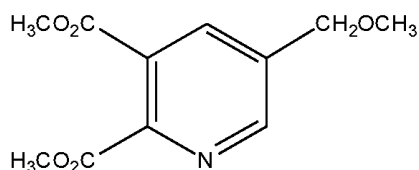


(IIb), и



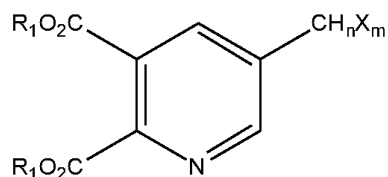
(IIc).

9. Способ по любому из пп.1-8, где получаемое соединение формулы (I) имеет структуру



10. Способ по любому из пп.1-9, дополнительно включающий стадию (i)(a) после стадии (i) и перед стадией (ii), где смесь, содержащая соединения IIa-c со стадии (i), реагирует с диалкилфосфитом таким образом, что соединение формулы IIb-c превращается в соединение формулы IIa.

11. Способ получения смеси, содержащей соединения формулы IIa и/или IIb и/или IIc



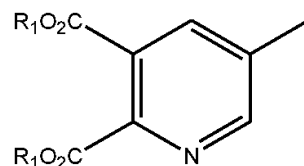
(IIa-c),

где X представляет собой галоген;

каждый R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;

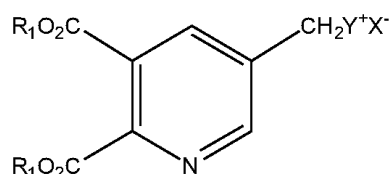
n=2 и m=1 (IIa), n=1 и m=2 (IIb) или n=0 и m=3 (IIc),

включающий реакцию диалкил-3-метилпиридин-5,6-дикарбоксилата структуры



с пероксимонсульфатом калия и галогенидной солью металла, где металл представляет собой щелочной или щелочноземельный металл, в присутствии радикального инициатора, выбранного из неорганических пероксидов, органических пероксидов и азо-инициаторов.

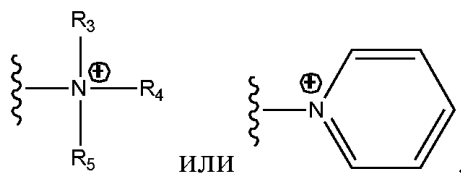
12. Способ получения соединения формулы (III)



(III),

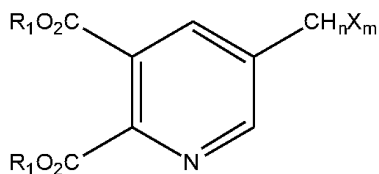
где каждый R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил;

Y<sup>+</sup> представляет собой



где R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, каждый независимо, представляют собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил и

X представляет собой галоген, включающий реакцию смеси, содержащей соединения формулы IIa и/или IIb и/или IIc



(IIa-c),

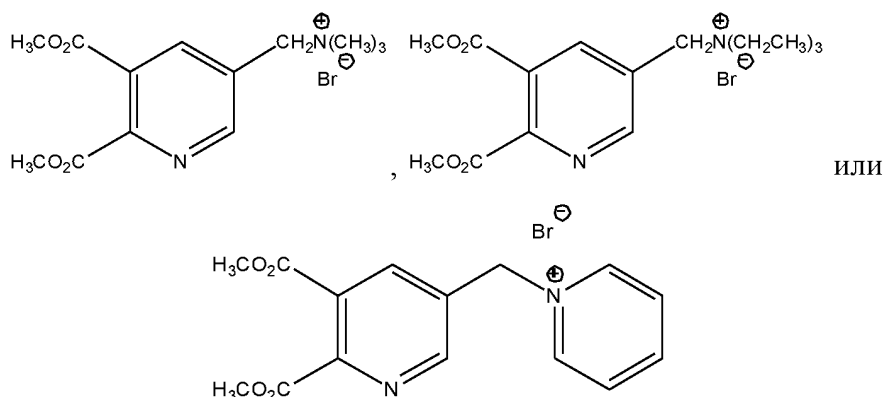
где n=2 и m=1 (IIa), n=1 и m=2 (IIb) или n=0 и m=3 (IIc);

каждый R<sub>1</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил и

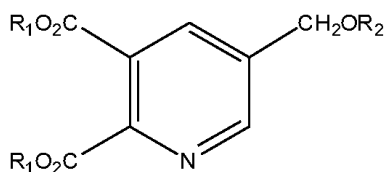
X представляет собой галоген,

с диалкилфосфитом и амином, где амин представляет собой нуклеофильный амин.

13. Способ по п.12, где получаемое соединение имеет структуру

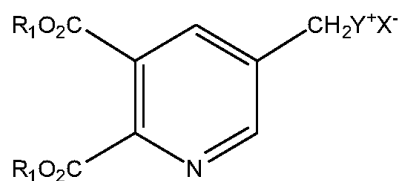


14. Способ получения соединения формулы (I)



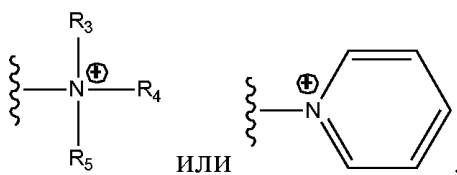
(I),

где каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил;  
 $R_2$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил,  
включающий реакцию соединения формулы (III)



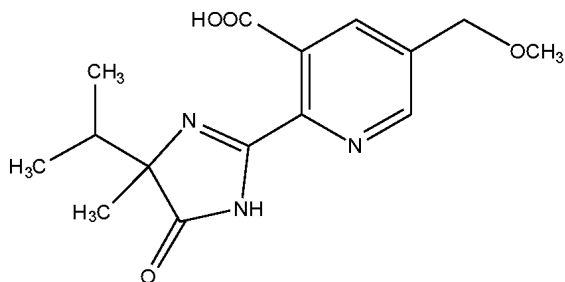
(III),

где каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил;  
 $Y^+$  представляет собой



где  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$ , каждый независимо, представляют собой  $C_1$ - $C_6$  алкил и  
 $X$  представляет собой галоген,  
с основанием, представляющим собой алколюлят металла, в присутствии гидроксидулавливающего агента, или с основанием, представляющим собой алколюлят металла, где металл представляет собой щелочной или щелочноземельный металл, которое предварительно было обработано гидроксидулавливающим агентом.

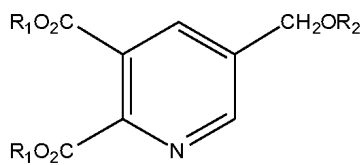
15. Способ получения соединения, имеющего структуру



(Im),

который включает:

(i) получение соединения формулы (I)

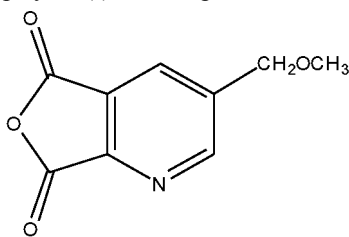


(I),

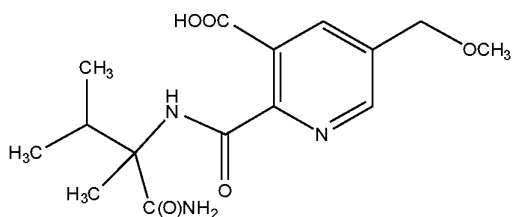
где каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил и  $R_2$  представляет собой  $C_1$  алкил, способом по любому из пп.1-10 или 14; и

(ii) реакцию соединения формулы (I) с (R)2-амино-2,3-диметилбутирамидом в присутствии сильного основания и неполярного, практически не содержащего воды растворителя с образованием соли соединения формулы (Im) и обработку указанной соли водной кислотой с получением хиральной свободной карбоновой кислоты формулы (Im); или

(iib) превращение дикислоты формулы (I) в ангидрид, имеющий структуру

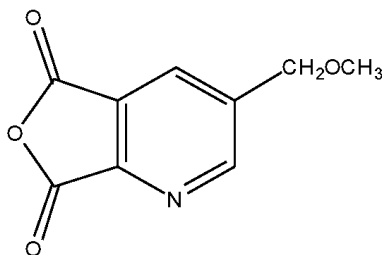


реакцию ангидрида с предыдущей стадии с 2-амино-2,3-диметилбутирамидом с получением соединения, имеющего следующую структуру:

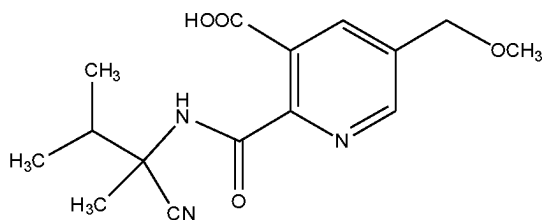


и конденсацию соединения с предыдущей стадии с получением соединения формулы (Im); или

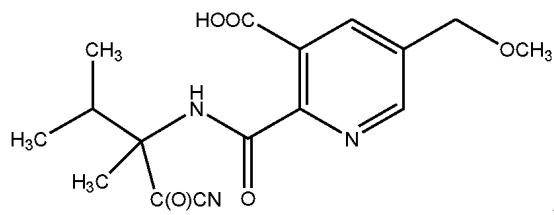
(iic) превращение дикислоты формулы (I) в ангидрид, имеющий структуру



реакцию ангидрида с 2-амино-2,3-диметилкарбонитрилом с получением соединения, имеющего следующую структуру:

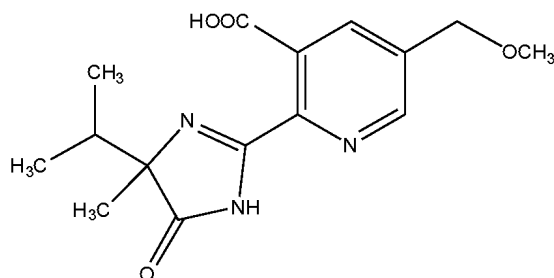


гидролиз нитрила с предыдущей стадии с получением амида следующей структуры:



и реакцию амида с предыдущей стадии с  $\text{MOH}/\text{CH}_3\text{OH}$  (где М представляет собой щелочной металл, выбранный из Na или K) с последующим подкислением с образованием соединения формулы (Im).

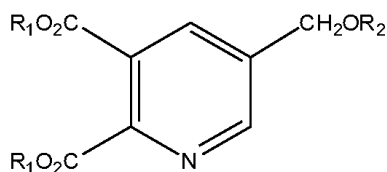
16. Способ получения соединения, имеющего структуру



(Im),

который включает:

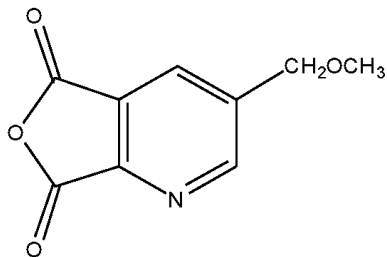
(a) превращение диэфирного соединения формулы (I)



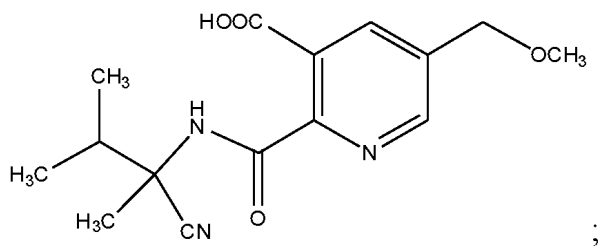
(I),

где каждый  $\text{R}_1$  представляет собой  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  алкил и  $\text{R}_2$  представляет собой  $\text{C}_1$  алкил; полученного способом по любому из пп.1-10 или 14, в соответствующую дикислоту в условиях гидролиза;

(b) превращение дикислоты - соединения стадии (a) - в ангидрид, имеющий структуру

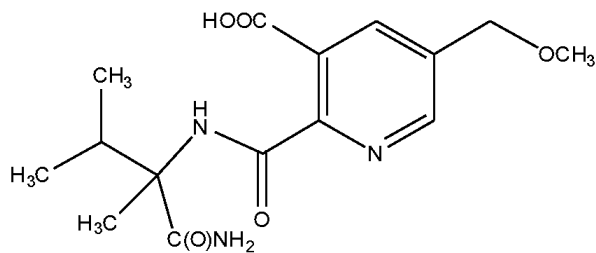


(c) реакцию ангидрида - соединения стадии (b) - с 2-амино-2,3-диметилбутаннитрилом с образованием соединения, имеющего структуру



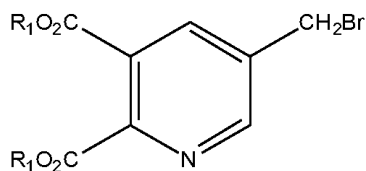


(d) реакцию соединения со стадии (с) с кислотой с образованием соединения, имеющего структуру



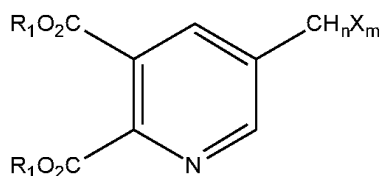
(e) реакцию соединения со стадии (d) с основанием.

17. Способ получения соединения формулы (IIa)



(IIa),

где каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил, включающий реакцию соединения формулы (IIb-с)



(IIb-с),

где  $n=1$  и  $m=2$  (IIb) или  $n=0$  и  $m=3$  (IIc);  
каждый  $R_1$  представляет собой  $C_1$ - $C_4$  алкил и  
 $X$  представляет собой бром,  
с диалкилфосфитом в присутствии основания.

