



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2014131451, 28.12.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.12.2012

Дата регистрации:
18.04.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.12.2011 US 61/582,166

(43) Дата публикации заявки: 20.02.2016 Бюл. № 5

(45) Опубликовано: 18.04.2017 Бюл. № 11

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 30.07.2014

(86) Заявка РСТ:
US 2012/072071 (28.12.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/102078 (04.07.2013)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ОППЕНХАЙМЕР Джессиан (US),
ЭМОНДС Марк В.М. (US),
ДЕРСТИН Кристофер В. (US),
КЛАУС Роберт К. (US)

(73) Патентообладатель(и):

ДАУ АГРОСАЙЕНСИЗ ЭлЭлСи (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2428416 C2, 10.09.2011. RU
2352573 C2, 20.04.2009. WO 2009046090 A1,
09.04.2009. WO 2010092339 A1, 19.08.2010. WO
2010144380 A1, 16.12.2010.

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ МЕТИЛ 4-АМИНО-3-ХЛОР-6-(4-ХЛОР-2-ФТОР-3-МЕТОКСИФЕНИЛ)
ПИРИДИН-2-КАРБОКСИЛАТА

(57) Формула изобретения

1. Способ получения метил 4-амино-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)
пиридин-2-карбоксилата, включающий

добавление метилизобутилкетона к водному раствору, содержащему 4-хлор-2-фтор-
3-метоксифенилбороновую кислоту, с получением органической фазы, содержащей 4-
хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновую кислоту, и водной фазы,

отделение органической фазы, содержащей 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновую
кислоту, от водной фазы,

взаимодействие 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновой кислоты с метил 4-
(ацетиламино)-3,6-дихлорпиридин-2-карбоксилатом в метилизобутилкетоне с получением
метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата
и

деацетилирование метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)

пиридин-2-карбоксилата с получением метил 4-амино-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата.

2. Способ по п. 1, в котором добавление метилизобутилкетона к водному раствору, содержащему 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновую кислоту, включает образование органической фазы, содержащей метилизобутилкетон и 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновую кислоту, и водной фазы, содержащей воду и побочные продукты реакции.

3. Способ по п. 1, в котором добавление метилизобутилкетона к водному раствору, содержащему 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновую кислоту, включает распределение 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновой кислоты в метилизобутилкетоне.

4. Способ по п. 1, в котором взаимодействие 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновой кислоты с метил 4-(ацетиламино)-3,6-дихлорпиридин-2-карбоксилатом в метилизобутилкетоне включает взаимодействие 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновой кислоты, метил 4-(ацетиламино)-3,6-дихлорпиридин-2-карбоксилата, трифенилфосфина и палладиевого катализатора в метилизобутилкетоне.

5. Способ по п. 1, в котором деацетилирование метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата включает деацетилирование метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата в метилизобутилкетоне.

6. Способ по п. 1, в котором деацетилирование метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата включает взаимодействие метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата с безводной хлористоводородной кислотой.

7. Способ по п. 1, включающий также добавление соли к смеси органической фазы, содержащей 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновую кислоту, и водной фазы.

8. Способ по п. 7, в котором добавление соли к смеси органической фазы, содержащей 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновую кислоту, и водной фазы включает добавление к смеси насыщенного раствора хлорида натрия.

9. Способ получения метил 4-амино-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата, включающий

получение водного раствора, содержащего 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновую кислоту,

добавление метилизобутилкетона к водному раствору, содержащему 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновую кислоту,

отделение метилизобутилкетона и 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновой кислоты от воды,

взаимодействие 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновой кислоты с метил 4-(ацетиламино)-3,6-дихлорпиридин-2-карбоксилатом в метилизобутилкетоне с получением метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата и

деацетилирование метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата с получением метил 4-амино-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата.

10. Способ по п. 9, в котором получение водного раствора, содержащего 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновую кислоту, включает

контактирование 2-хлор-6-фторанизола (2,6-CFA) с н-бутиллитием с получением литиированного производного 2,6-CFA,

контактирование литиированного производного 2,6-CFA с триметилборатом с получением эфира 2,6-CFA бороновой кислоты,

контактирование эфира 2,6-CFA бороновой кислоты с водным раствором гидроксида натрия с получением натриевой соли эфира 2,6-CFA бороновой кислоты и
контактирование натриевой соли эфира 2,6-CFA бороновой кислоты с водной хлористоводородной кислотой.

11. Способ по п. 9, в котором взаимодействие 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновой кислоты с метил 4-(ацетиламино)-3,6-дихлорпиридин-2-карбоксилатом в метилизобутилкетоне с получением метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата включает
добавление водного основания к продукту реакции 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновой кислоты с метил 4-(ацетиламино)-3,6-дихлорпиридин-2-карбоксилатом с получением первой водной фазы и первой органической фазы,
разделение первой водной фазы и первой органической фазы,
добавление водного раствора гидросульфита натрия к первой органической фазе с получением второй водной фазы и второй органической фазы,
разделение второй водной фазы и второй органической фазы и
концентрирование второй органической фазы в вакууме.

12. Способ по п. 9, в котором получение водного раствора, содержащего 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновую кислоту, включает
контактирование 2-хлор-6-фторанизола (2,6-CFA) с н-бутиллитием с получением литиированного производного 2,6-CFA,
контактирование литиированного производного 2,6-CFA с триметилборатом с получением эфира 2,6-CFA бороновой кислоты,
контактирование эфира 2,6-CFA бороновой кислоты с водным раствором гидроксида калия с получением калиевой соли эфира 2,6-CFA бороновой кислоты и
контактирование калиевой соли эфира 2,6-CFA бороновой кислоты с водной хлористоводородной кислотой.

13. Способ по п. 9, в котором деацетилирование метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата включает добавление метанола и безводной хлористоводородной кислоты к метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилату.

14. Способ по п. 9, в котором деацетилирование метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата с получением метил 4-амино-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата включает получение метил 4-амино-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата с выходом от около 87% до около 90% из расчета на метил 4-(ацетиламино)-3,6-дихлорпиридин-2-карбоксилат.

15. Способ получения метил 4-амино-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата, включающий
контактирование 2-хлор-6-фторанизола (2,6-CFA) с н-бутиллитием с получением литиированного производного 2,6-CFA,
контактирование литиированного производного 2,6-CFA с триметилборатом с получением эфира 2,6-CFA бороновой кислоты,
контактирование эфира 2,6-CFA бороновой кислоты с водным раствором гидроксида натрия с получением натриевой соли эфира 2,6-CFA бороновой кислоты,
контактирование натриевой соли эфира 2,6-CFA бороновой кислоты с водной хлористоводородной кислотой,
добавление метилизобутилкетона к водному раствору, содержащему 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновую кислоту,
отделение метилизобутилкетона и 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновой кислоты от воды,

добавление метил 4-(ацетиламино)-3,6-дихлорпиридин-2-карбоксилата, палладиевого катализатора, фосфинового лиганда и водного основания с получением продукта реакции 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновой кислоты с метил 4-(ацетиламино)-3,6-дихлорпиридин-2-карбоксилатом, приводящее к получению первой водной фазы и первой органической фазы,

разделение первой водной фазы и первой органической фазы,

добавление водного раствора гидросульфита натрия к первой органической фазе с получением второй водной фазы и второй органической фазы,

разделение второй водной фазы и второй органической фазы,

концентрирование второй органической фазы в вакууме и

деацетилирование метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата с получением метил 4-амино-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата.

16. Способ по п. 15, в котором деацетилирование метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата включает добавление метилизобутилкетона, метанола и безводной хлористоводородной кислоты к метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилату.

17. Способ по п. 15, в котором деацетилирование метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата с получением метил 4-амино-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата включает получение метил 4-амино-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата с выходом от около 87% до около 90% из расчета на метил 4-(ацетиламино)-3,6-дихлорпиридин-2-карбоксилат.

18. Способ получения метил 4-амино-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата, включающий

контактирование 2-хлор-6-фторанизола (2,6-CFA) с н-бутиллитием с получением литиированного производного 2,6-CFA,

контактирование литиированного производного 2,6-CFA с триметилборатом с получением эфира 2,6-CFA бороновой кислоты,

контактирование эфира 2,6-CFA бороновой кислоты с водным раствором гидроксида калия с получением калиевой соли эфира 2,6-CFA бороновой кислоты,

контактирование калиевой соли эфира 2,6-CFA бороновой кислоты с водной хлористоводородной кислотой,

добавление метилизобутилкетона к водному раствору, содержащему 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновую кислоту,

отделение метилизобутилкетона и 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновой кислоты от воды,

добавление метил 4-(ацетиламино)-3,6-дихлорпиридин-2-карбоксилата, палладиевого катализатора, фосфинового лиганда и водного основания с получением продукта реакции 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновой кислоты с метил 4-(ацетиламино)-3,6-дихлорпиридин-2-карбоксилатом, приводящее к получению первой водной фазы и первой органической фазы,

разделение первой водной фазы и первой органической фазы,

добавление водного раствора гидросульфита натрия к первой органической фазе с получением второй водной фазы и второй органической фазы,

разделение второй водной фазы и второй органической фазы,

концентрирование второй органической фазы в вакууме и

деацетилирование метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата с получением метил 4-амино-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата.

19. Способ по п. 18, в котором деацетилирование метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата включает добавление метилизобутилкетона, метанола и безводной хлористоводородной кислоты к метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилату.

20. Способ по п. 18, в котором деацетилирование метил 4-(ацетиламино)-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата с получением метил 4-амино-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата включает получение метил 4-амино-3-хлор-6-(4-хлор-2-фтор-3-метоксифенил)пиридин-2-карбоксилата с выходом от около 87% до около 90% из расчета на метил 4-(ацетиламино)-3,6-дихлорпиридин-2-карбоксилат.

21. Способ выделения 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновой кислоты, включающий

добавление метилизобутилкетона к водному раствору, содержащему 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновую кислоту, с образованием органической фазы, содержащей 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновую кислоту, и водной фазы,

отделение органической фазы, содержащей 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновую кислоту, от водной фазы.

22. Способ по п. 21, в котором выход 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновой кислоты составляет по меньшей мере 85%.

23. Способ по п. 22, в котором выход 4-хлор-2-фтор-3-метоксифенилбороновой кислоты составляет по меньшей мере 90%.