

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043112**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.26

(21) Номер заявки
202190904

(22) Дата подачи заявки
2019.09.25

(51) Int. Cl. **C07D 413/10** (2006.01)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ИЗОКСАЗОЛИНСОДЕРЖАЩЕГО УРАЦИЛОВОГО СОЕДИНЕНИЯ ПОСРЕДСТВОМ МЕТИЛИРОВАНИЯ

(31) **201811146442.1**

(32) **2018.09.29**

(33) **CN**

(43) **2021.07.02**

(86) **PCT/CN2019/107666**

(87) **WO 2020/063613 2020.04.02**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ШЭНЬЯН САЙНОКЕМ
АГРОКЕМИКАЛЗ Р ЭНД Д КО.,
ЛТД.; ЦЗЯНСУ ЯННУН КЕМИКАЛ
КО., ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:
**У Эньюмин, Е Яньмин, Юй Чуньжуй,
Юй Фуцянь, Сюэ Южэнь, Ян Цзичунь,
У Цяо, Бай Липин, Гуань Айин (CN)**

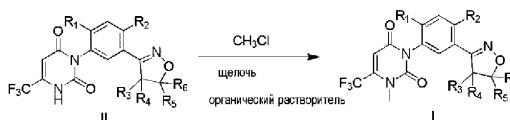
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **CN-A-105753853**

ZHACHKINA, A. et al. "Uracil and Thymine Reactivity in the Gas Phase: The SN2 Reaction and Implications for Electron Delocalization in Leaving Groups" Journal of the American Chemical Society, Vol. 131, No. 51, 24 November 2009 (2009-11-24), pp. 18376-18385

EGUCHI, Y. et al. "Studies on hypotensive agents, synthesis of 1-substituted 3-(2-chlorophenyl)-6-ethoxycarbonyl-5,7-dimethyl-2,4-(1H,3H)-quinazoliniones" Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Vol. 39, No. 7, 31 July 1991 (1991-07-31), pp. 1753-1759

(57) Настоящее изобретение предоставляет способ получения изоксазолинсодержащего урацилового соединения формулы I посредством метилирования соединения, представленного формулой II, с метилхлоридом в закрытом контейнере при давлении реакции до 2,0 МПа в присутствии щелочи, катализатора и органического растворителя; и уравнение реакции выглядит следующим образом:



где R₁ и R₂ могут быть одинаковыми или разными и, соответственно, выбраны из водорода, фтора или хлора; R₃ выбран из водорода или C₁-C₄-алкила; R₄ выбран из водорода, C₁-C₄-алкила, CO₂R₇ или CH₂OR₈; R₅ выбран из водорода, циано, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, CO₂R₇ или CH₂OR₈; R₆ выбран из водорода, C₁-C₄-алкила или C₁-C₄-галогеналкила; R₇ выбран из водорода, C₁-C₄-алкила или C₁-C₄-галогеналкила; R₈ выбран из водорода, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила или C₁-C₄-алкилкарбонила, причем катализатор представляет собой органическое основание, выбранное из 1,8-диазациклоундец-7-ена, 1-азабицикло[2.2.2]октана или 1,4-диазацикло[2.2.2]октана. Способ получения, предлагаемый в настоящем изобретении, позволяет избежать вреда, который может быть нанесен в процессе использования йодметана, является безопасным и экологически безвредным, имеет низкую стоимость и высокое содержание продукта и подходит для перевода в промышленное производство.

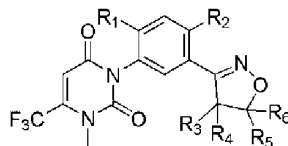
B1**043112****043112****B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к области органического синтеза и, в частности, относится к способу получения изоксазолин-содержащего урацилового соединения методом метилирования.

Уровень техники

Соединение общей формулы I представляет собой класс соединения, которое обладает превосходной гербицидной активностью и может эффективно бороться с сорняками, такими как просо куриное, щетинник зеленый, деформированная трава галингал, ситничек поздний, ползучий сорняк, артраксон, канатник, цинния, амарант запрокинутый, портулак, дурнишник, паслен черный, кассия, гибискус тройчатый и соя дикая, может обеспечивать хороший гербицидный эффект при низких дозах и может использоваться в сельском хозяйстве в качестве гербицида.



I

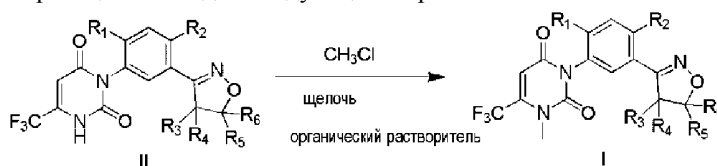
В патенте WO 2016095768 раскрыт способ синтеза соединения. Этот способ имеет следующие недостатки при использовании йодметана: во-первых, йодметан имеет низкую температуру кипения, высокую летучесть и высокую токсичность, и очень легко высвобождается в процессе использования и причиняет вред людям; во-вторых, йодметан является дорогостоящим и приводит к высокой стоимости производства при использовании в больших масштабах; в-третьих, йодсодержащие сточные воды вызывают серьезное загрязнение, и процесс извлечения йода усложняется, что незаметно увеличивает стоимость; в-четвертых, йодметан трудно заменить другими реагентами метилирования; особенно, когда часть соединения, представленная формулой I, является маслянистым веществом при комнатной температуре и невозможно получить продукт с высоким содержанием посредством перекристаллизации или ректификации, соединение необходимо очищать с помощью колоночной хроматографии, чего трудно достичь в промышленном производстве. Поэтому, требуется способ получения изоксазолинсодержащего урацилового соединения посредством метилирования, который позволяет избежать использования йодметана, избежать операции колоночной хроматографии, которую трудно осуществить в промышленном производстве, и получить продукт с высоким содержанием за один раз. Для преодоления недостатков предшествующего уровня техники в настоящем изобретении предложен способ получения изоксазолинсодержащего урацилового соединения путем метилирования.

Сущность изобретения

Целью настоящего изобретения является предоставление способа получения изоксазолинсодержащего урацилового соединения посредством метилирования.

Для достижения вышеуказанной цели в настоящем изобретении используется следующее техническое решение.

Предложен способ получения изоксазолинсодержащего урацилового соединения посредством метилирования; где изоксазолинсодержащее урациловое соединение, представленное формулой I, получают реакцией метилирования соединения, представленного формулой II, с метилхлоридом в закрытом контейнере при давлении реакции до 2,0 МПа в присутствии щелочи, катализатора и органического растворителя; и уравнение реакции выглядит следующим образом:



где переменные определены следующим образом:

R₁ и R₂ могут быть одинаковыми или разными и, соответственно, выбраны из водорода, фтора или хлора;

R₃ выбран из водорода или C₁-C₄-алкила;

R₄ выбран из водорода, C₁-C₄-алкила, CO₂R₇ или CH₂OR₈;

R₅ выбран из водорода, циано, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, CO₂R₇ или CH₂OR₈;

R₆ выбран из водорода, C₁-C₄-алкила или C₁-C₄-галогеналкила;

R₇ выбран из водорода, C₁-C₄-алкила или C₁-C₄-галогеналкила;

R₈ выбран из водорода, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила или C₁-C₄-алкилкарбонила,

причем катализатор представляет собой органическое основание выбранное из 1,8-дизабициклоундец-7-ена, 1-азабицикло[2.2.2]октана или 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана.

Кроме того, изоксазолинсодержащее урациловое соединение, показанное формулой I, получают реакцией метилирования соединения, представленного формулой II, с метилхлоридом в закрытом контейнере при температуре 20-140°C в присутствии щелочи, катализатора и органического растворителя.

После реакции метилирования температуру снижают до комнатной температуры; добавляют воду для промывки и расслоения; органический слой промывают водой, фильтруют, декомпрессируют и удаляют растворитель с получением маслянистого вещества, то есть изоксазолинсодержащего урацилового соединения, представленного формулой I.

Щелочь представляет собой гидроксид щелочного металла, карбонат щелочного металла или бикарбонат щелочного металла, где молярное соотношение щелочи к соединению, представленному формулой II, составляет 0,5:1-4:1.

Щелочь представляет собой гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия или бикарбонат цезия, где молярное соотношение щелочи к соединению, представленному формулой II, составляет 0,5:1-2:1.

Катализатор представляет собой 1,8-диазабициклоундец-7-ен, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1-азабицикло[2.2.2]октан, где дозировка катализатора составляет 1-10% от массы соединения, представленного формулой II.

Органический растворитель представляет собой один или смесь нескольких из ароматического углеводорода, галогенированного ароматического углеводорода, сложного эфира, кетона, простого эфира, алкана, галогеналкана, N,N-диметилформамида, диметилсульфоксида, N-метилпирролидона, ацетонитрила и пиридина, где дозировка органического растворителя в 2-20 раз превышает массу соединения, представленного формулой I.

Органический растворитель представляет собой один или смесь нескольких из толуола, ксилола, хлорбензола, этилацетата, пропилацетата, изопропилацетата, метилацетата, метилизобутилкетона, н-гексана, циклогексана, 2-метилпентана, 3-метилпентана, н-гептана, дихлорметана, 1,2-дихлорэтана и хлороформа, где дозировка органического растворителя в 3-10 раз превышает массу соединения, представленного формулой II.

Метилхлорид поступает в закрытый контейнер в газообразном или жидком виде; и молярное соотношение добавляемого количества метилхлорида к соединению, представленному формулой II, составляет 1:1-1:40.

Реакцию метилирования проводят в закрытом контейнере. Закрытый контейнер обычно представляет собой реактор, который имеет загрузочное отверстие, выпускное отверстие, перемешивающее устройство, устройство для измерения температуры и устройство для измерения давления и может выдерживать определенное давление. Метилхлорид поступает в закрытый реактор в газообразном или жидком виде; и молярное соотношение добавляемого количества к соединению II составляет 1:1-1:40. Для эффективного контроля количества добавляемого метилхлорида можно добавить дозировочный резервуар для более точного дозирования до того, как метилхлорид поступит в реактор, или резервуар для хранения метилхлорида также можно взвесить и дозировать. Чтобы лучше растворить метилхлорид в жидкофазном веществе, метилхлорид поступает в реактор из положения ниже уровня жидкости жидкофазных веществ.

Способ получения соединения, представленного формулой II, описан в патенте WO 2016095768.

В соединениях общих формул (I и II), приведенных выше, используемые термины обычно определяются следующим образом: алкил находится в линейной или разветвленной форме, такой как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил и изобутил. Галогеналкил: линейный или разветвленный алкил, в котором атомы водорода могут быть частично или полностью заменены атомами галогена, такой как хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил и трифторметил. Алкилкарбонил: алкил, связанный со структурой через карбонил, такой как $\text{CH}_3\text{CO-}$ или $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO-}$.

Настоящее изобретение имеет преимущества: высокотоксичный и дорогой химический йодметан не используется в качестве сырья, что позволяет избежать причинения вреда здоровью, которое может быть вызвано в процессе использования, высоких издержек, вызванных слишком высокой ценой, и проблем защиты окружающей среды, вызванных сточными водами. Особенно, когда изоксазолинсодержащая часть урацилового соединения, представленного формулой I, является маслянистым веществом при комнатной температуре, имеет низкое содержание и не может быть очищена, регистрация продукта и получение препарата могут быть серьезно нарушены. Высоко содержащий продукт может быть получен способом синтеза по настоящему изобретению без необходимости очистки и может удовлетворять требованиям регистрации продукта и способу получения в отношении содержания оригинального лекарственного вещества.

Подробное описание

Способ получения изоксазолинсодержащего урацилового соединения, представленного формулой I, посредством метилирования, дополнительно подробно описано ниже посредством иллюстрирующих вариантов осуществления. Однако настоящее изобретение не ограничивается вариантами осуществления.

Вариант осуществления 1. Синтез соединения I-1.

46,4 г (0,1 моль) этилового эфира 3-(2-хлор-5-(2,6-диоксо-4-трифторметил-3,6-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-фторфенил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновой кислоты, 6,4 г (0,06 моль) карбоната натрия, 200 г толуола и 2,5 г 1,8-диазабициклоундец-7-ена добавляют в автоклав; крышку автоклава закрывают; отмеряют и вводят 11,0 г метилхлорида; проводят перемешивание и повышают температуру

до 95-105°C; и когда манометр показывает 0,8 МПа, реакцию проводят в течение 10 часов. Температуру доводят до 20°C; уменьшают давление в автоклаве; и избыток метилхлорида удаляют. В автоклав добавляют 50 г воды и перемешивают в течение 10 минут. После перемешивания слои разделяют для удаления водного слоя; органический слой фильтруют для удаления небольшого количества нерастворимых веществ; и органическую фазу удаляют при пониженном давлении с получением 49,0 г маслянистого вещества. Количественное содержание составляет 92,7% и выход составляет 95,0%.

Вариант осуществления 2. Синтез соединения I-2.

45,0 г (0,1 моль) метилового эфира 3-(2-хлор-5-(2,6-диоксо-4-трифторметил-3,6-дигидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-фторфенил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновой кислоты, 6,4 г (0,06 моль) карбоната натрия, 200 г этилацетата и 2,6 г 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана добавляют в автоклав; отмеряют и вводят 20,2 г метилхлорида; проводят перемешивание и повышают температуру до 95-105°C; и когда манометр показывает 0,9 МПа, реакцию проводят в течение 11 часов. Температуру доводят до 20°C; уменьшают давление в автоклаве; и избыток метилхлорида удаляют. В автоклав добавляют 50 г воды и перемешивают в течение 10 минут. После перемешивания слои разделяют для удаления водного слоя; органический слой промывают 50 г воды и фильтруют для удаления небольшого количества нерастворимых веществ; и органическую фазу удаляют при пониженном давлении с получением 48,9 г маслянистого вещества. Количественное содержание составляет 97,0% и выход составляет 99,2%.

Вариант осуществления 3. Синтез соединения I-3.

33,4 г (0,07 моль) (3-(2-хлор-5-(2,6-диоксо-4-трифторметил-3,6-дигидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-фторфенил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метилацетата, 7,10 г (0,084 моль) бикарбоната натрия, 150 г дихлорметана и 3,0 г 1-азабицикло[2.2.2]октана добавляют в автоклав; отмеряют и вводят 5,0 г метилхлорида; проводят перемешивание и повышают температуру до 70-80°C; и когда манометр показывает 0,4 МПа, реакцию проводят в течение 21 часа. Температуру доводят до 20°C; уменьшают давление в автоклаве; и избыток метилхлорида удаляют. В автоклав добавляют 40 г воды и перемешивают в течение 10 минут. После перемешивания слои разделяют для удаления водного слоя; органический слой промывают 50 г воды, и фильтруют для удаления небольшого количества нерастворимых веществ; и органическую фазу удаляют при пониженном давлении с получением 48,3 г маслянистого вещества. Количественное содержание составляет 93,1% и выход составляет 94,1%.

Вариант осуществления 4. Синтез соединения I-4.

46,8 г (0,08 моль) 3-(2-хлор-5-(2,6-диоксо-4-трифторметил-3,6-дигидропиримидин-1(2Н)-ил)фенил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-метилацетата, 6,6 г (0,048 моль) карбоната калия, 200 г хлорбензола и 2,6 г 1,4-дизабицикло[2.2.2]октана добавляют в автоклав; вводят 33,3 г метилхлорида; проводят перемешивание и повышают температуру до 90-100°C; и когда манометр показывает 0,7 МПа, реакцию проводят в течение 15 часов. Температуру доводят до 20°C; уменьшают давление в автоклаве; и избыток метилхлорида удаляют. В автоклав добавляют 50 г воды и перемешивают в течение 10 минут. После перемешивания слои разделяют для удаления водного слоя; органический слой промывают 50 г воды, и фильтруют для удаления небольшого количества нерастворимых веществ; и органическую фазу удаляют при пониженном давлении с получением 49,0 г маслянистого вещества. Количественное содержание составляет 92,3% и выход составляет 94,6%.

Ссылочный пример 1. Синтез соединения I-1.

46,4 г (0,1 моль) этилового эфира 3-(2-хлор-5-(2,6-диоксо-4-трифторметил-3,6-дигидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-фторфенил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновой кислоты, 6,4 г (0,06 моль) карбоната натрия, 200 г толуола и 2,5 г 1,8-дизабициклоундец-7-ена добавляют в четырехгорлую колбу с термометром, конденсатором, мешалкой и трубкой для ввода в нижней части; температуру повышали до 85°C; газообразный метилхлорид непрерывно вводят при температуре 85-90°C, и процесс отслеживают до полного расходования сырья. Температуру доводят до 20°C. Барботируют азотом для выпуска остаточного газа. В колбу добавляют 50 г воды и перемешивают 10 минут. После перемешивания слои разделяют для удаления водного слоя; органический слой фильтруют для удаления небольшого количества нерастворимых веществ; и органическую фазу удаляют при пониженном давлении с получением 50,4 г маслянистого вещества. Количественное содержание составляет 62,7% и выход составляет 66,1%.

Ссылочный пример 2. Синтез соединения I-2.

36,0 г (0,08 моль) метилового эфира 3-(2-хлор-5-(2,6-диоксо-4-трифторметил-3,6-дигидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-фторфенил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновой кислоты, 5,1 г (0,048 моль) карбоната натрия и 160 г этилацетата добавляют в автоклав; отмеряют и вводят 18,2 г метилхлорида; проводят перемешивание и повышают температуру до 95-105°C; и когда манометр показывает 0,9 МПа, реакцию проводят в течение 11 часов. Температуру доводят до 20°C; уменьшают давление в автоклаве; и избыток метилхлорида удаляют. В автоклав добавляют 50 г воды и перемешивают в течение 10 минут. После перемешивания слои разделяют для удаления водного слоя; органический слой промывают 50 г воды, и фильтруют для удаления небольшого количества нерастворимых веществ; и органическую фазу удаляют при пониженном давлении с получением 38,3 г маслянистого вещества. Количественное содержание составляет 89,8% и выход составляет 92,6%.

Ссылочный пример 3. Синтез соединения I-1.

46,4 г (0,1 моль) этилового эфира 3-(2-хлор-5-(2,6-диоксо-4-трифторметил-3,6-дигидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-фторфенил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновой кислоты, 10,7 г (0,1 моль) карбоната натрия, 200 г толуола и 19,1 г (0,15 моль) диметилсульфата добавляют в реакционную колбу, и подвергают взаимодействию при 70-75°C в течение 4-5 часов. ВЭЖХ отслеживает пиримидин до тех пор, пока пиримидин не станет меньше или равным 0,5%; температуру доводят до 50°C; и примерно 100 г воды добавляют для поддержания температуры при 50°C в течение 1 часа. После этого вещество разделяют на слои для удаления водного слоя; к органическому слою добавляют 50 г воды; значение pH регулируют 3-5% разбавленной хлористоводородной кислотой до 6-7; и после отделения водного слоя 50 г воды используют для промывки. Органический слой фильтруют для удаления небольшого количества нерастворимых веществ; и смесь удаляют при пониженном давлении с получением 50,7 г маслянистого вещества. Количественное содержание составляет 84,8% и выход составляет 90%.

Ссылочный пример 4. Синтез соединения I-1 (WO 2016095768).

14 г (0,031 моль) этилового эфира 3-(2-хлор-5-(2,6-диоксо-4-трифторметил-3,6-дигидропиримидин-1(2Н)-ил)-4-фторфенил)-5-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоновой кислоты и 12,9 г (0,094 моль) карбоната калия последовательно добавляют в реакционную колбу, содержащую 150 мл N,N-диметилформамида, и охлаждают до 0°C; по каплям добавляют 8,9 г (0,062 моль) подметана; и затем материал нагревают до комнатной температуры и перемешивают для взаимодействия в течение 6 часов. Реакцию полностью контролируют ТСХ. Реакционную смесь выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, промывают насыщенным раствором соли, сушат органическую фазу безводным сульфатом магния и подвергают вакуумной перегонке с получением 14,3 г маслянистого вещества.

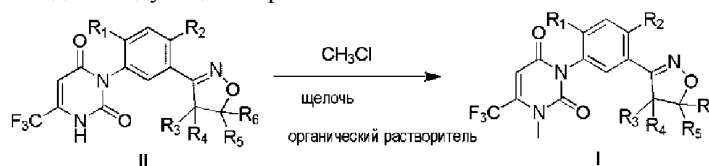
Количественное содержание составляет 92,1% и выход составляет 89%.

В соответствии с режимами, описанными в вариантах осуществления 1, 2, 3 и 4, конкретные структуры части соединений в общей формуле I являются следующими.

No.	Структура	Данные ядерного магнитного резонанса (¹ H-ЯМР, 300 МГц, внутренний стандарт TMS, растворитель CDCl ₃)
I-1		1,35 (т, 3H), 1,68 (с, 3H), 3,38 (д, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,90 (д, 1H), 4,30 (м, 2H), 6,25 (с, 1H), 7,38 (д, 1H), 7,79 (д, 1H)
I-2		1,70 (с, 3H), 3,38 (д, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,99 (д, 1H), 4,32 (с, 3H), 6,36 (с, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,69 (д, 1H)
I-3		1,41 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 3,25 (д, 1H), 3,50 (д, 1H), 3,62 (с, 3H), 3,88 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,69 (д, 1H)
I-4		1,48 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,85 (д, 1H), 3,26 (д, 1H), 3,52 (с, 3H), 4,15 (м, 2H), 6,34 (с, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,56 (м, 2H)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения изоксазолинсодержащего урацилового соединения посредством метилирования, где изоксазолинсодержащее урациловое соединение, представленное формулой I, получают реакцией метилирования соединения, представленного формулой II, с метилхлоридом в закрытом контейнере при давлении реакции до 2,0 МПа в присутствии щелочи, катализатора и органического растворителя; и уравнение реакции выглядит следующим образом:



где переменные определены следующим образом:

R₁ и R₂ могут быть одинаковыми или разными и, соответственно, выбраны из водорода, фтора или хлора;

R₃ выбран из водорода или C₁-C₄-алкила;

R₄ выбран из водорода, C₁-C₄-алкила, CO₂R₇ или CH₂OR₈;

R₅ выбран из водорода, циано, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила, CO₂R₇ или CH₂OR₈;

R₆ выбран из водорода, C₁-C₄-алкила или C₁-C₄-галогеналкила;

R₇ выбран из водорода, C₁-C₄-алкила или C₁-C₄-галогеналкила;

R₈ выбран из водорода, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галогеналкила или C₁-C₄-алкилкарбонила, причем катализатор представляет собой органическое основание, выбранное из 1,8-диазациклоундец-7-ена, 1-азабицикло[2.2.2]октана или 1,4-диазацикло[2.2.2]октана.

2. Способ по п.1, где изоксазолинсодержащее урациловое соединение, представленное формулой I, получают реакцией метилирования соединения, представленного формулой II, с метилхлоридом в закрытом контейнере при температуре 20-140°C в присутствии щелочи, катализатора и органического растворителя.

3. Способ по п.1 или 2, где щелочь представляет собой гидроксид щелочного металла, карбонат щелочного металла или бикарбонат щелочного металла, где молярное соотношение щелочи к соединению, представленному формулой II, составляет 0,5:1-4:1.

4. Способ по п.3, где щелочь представляет собой гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, бикарбонат калия, бикарбонат натрия или бикарбонат цезия, где молярное соотношение щелочи к соединению, представленному формулой II, составляет 0,5:1-2:1.

5. Способ по п.1 или 2, где катализатор представляет собой 1,8-диазациклоундец-7-ен, 1,4-диазацикло[2.2.2]октан, 1-азабицикло[2.2.2]октан, где дозировка катализатора составляет 1-10% от массы соединения, представленного формулой II.

6. Способ по п.1 или 2, где органический растворитель представляет собой один или смесь нескольких из ароматического углеводорода, галогенированного ароматического углеводорода, сложного эфира, кетона, простого эфира, алкана, галогеналкана, N, N-диметилформамида, диметилсульфоксида, N-метилпирролидона, ацетонитрила и пиридина, где дозировка органического растворителя в 2-20 раз превышает массу соединения, представленного формулой I.

7. Способ по п.6, где органический растворитель представляет собой один или смесь нескольких из толуола, ксилола, хлорбензола, этилацетата, пропилацетата, изопропилацетата, метилацетата, метилизобутилкетона, н-гексана, циклогексана, 2-метилпентана, 3-метилпентана, н-гептана, дихлорметана, 1,2-дихлорэтана и хлороформа, где дозировка органического растворителя в 3-10 раз превышает массу соединения, представленного формулой II.

8. Способ по п.1 или 2, где метилхлорид поступает в закрытый контейнер в газообразном или жидком виде; и молярное соотношение добавляемого количества метилхлорида к соединению, представленному формулой II, составляет 1:1-1:40.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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