



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 113067

(13) C2

(51) МПК

C07D 215/04 (2006.01)

C07D 215/10 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

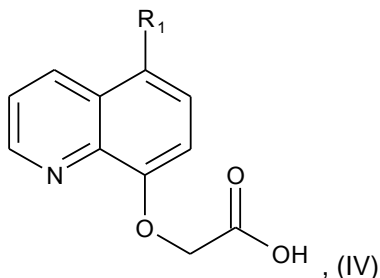
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2014 06454	(72) Винахідник(и):	Голлю Жан-Жак Роже (CH), Гайє Арно Жан Альбер (FR/CH)
(22) Дата подання заявки:	14.11.2012	(73) Власник(и):	СІНГЕНТА ПАРТІСІПЕЙШНС АГ, Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	12.12.2016	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	1119690.4	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	EP 0 094 349 A2, 16.11.1983 WO 02/00625 A2, 03.01.2002 US 3 351 525 A, 07.11.1967
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	14.11.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	GB		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.07.2014, Бюл.№ 14		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	12.12.2016, Бюл.№ 23		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2012/072636, 14.11.2012		

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ХІНОЛІНКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

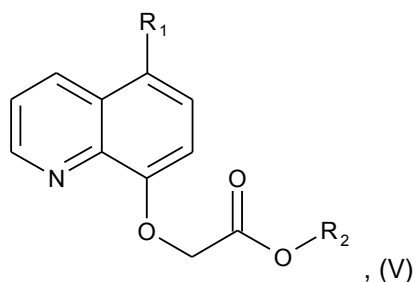
(57) Реферат:

Даний винахід передбачає спосіб одержання карбонової кислоти формули (IV) (яка придатна як антидот для гербіцидів):



де R₁ являє собою водень або хлор, який включає наступні етапи:
(i) піддавання сполуки формули (V):

UA 113067 C2



де R_1 визначений вище; а R_2 являє собою C_1 - C_{18} -алкіл; C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_8 -алкіл; необов'язково заміщений феніл або необов'язково заміщений бензил; гідролізу в кислотних умовах з одержанням розчину солі хінолінію; та (ii) додавання основи до розчину, одержаного на етапі (i), з одержанням вільної карбонової кислоти (IV).

Даний винахід також передбачає тверду (наприклад, у формі частинок) форму однієї сполуки хінолінкарбонової кислоти формули (IV), при цьому згідно з визначенням R_1 являє собою хлор; і нові проміжні продукти, використовувані в описаному вище способі.

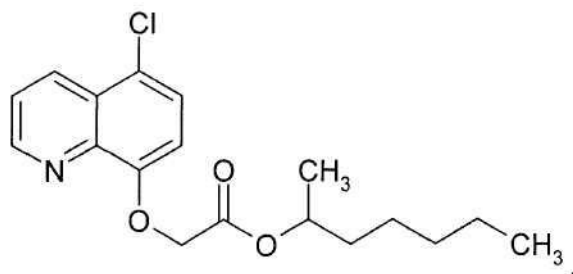
Даний винахід стосується способу одержання хінолінкарбонової кислоти (наприклад, клоквінтосет-кислоти), конкретніше способу одержання хінолінкарбонової кислоти (наприклад, клоквінтосет-кислоти) шляхом гідролізу її складного ефіру, композиції, одержаної (одержуваної) за допомогою такого способу, проміжного продукту, придатному в такому способі, і твердої форми хінолінкарбонової кислоти (наприклад, клоквінтосет-кислоти), яку можна одержати за допомогою даного способу.

Рівень техніки даного винаходу

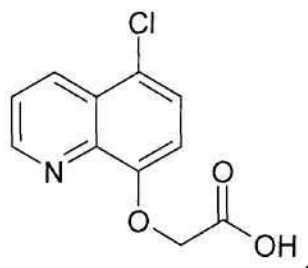
Хінолінові похідні, придатні для захисту культурних рослин від фітотоксичної дії гербіцидів (тобто придатні як "антидоти") відомі, наприклад, з EP-A-0 094 349, US-A-5 102 445 та US-A-5 441 922.

Згідно з US-A-5 102 445, такі хінолінові похідні, зокрема, алкіл-(8-хіноліноксі)-ацетат, або алкіл-2-(8-хіноліноксі)-пропіонат або похідна будь-якого з них із замісником у кільці, можна одержати in situ шляхом здійснення реакції 8-гидрохіноліну або його похідної із замісником у кільці з похідною галогензаміщеної оцтової кислоти (такою як алкілгалогенацетат, наприклад, алкілхлорацетат) або похідною 2-галогенпропіонової кислоти (такою як алкіл-2-галогенпропіонат, наприклад, метил-2-бромпропіонат), звичайно за присутності основи (наприклад, карбонату калію) в інертному розчиннику (наприклад, бутан-2-оні) за підвищеної температури, переважно за присутності каталітичної кількості йодиду лужного металу. Дивися стовпці 2, 17, 21, 22 і 23-24 (приклад 1) в US 5102445. Одержувані виходи найчастіше є не дуже задовільними, особливо для великомасштабного одержання таких сполук. Крім того, під час здійснення такого способу можуть утворюватися небажані побічні продукти, наприклад, спирти, які можуть значно знижувати якість продукту.

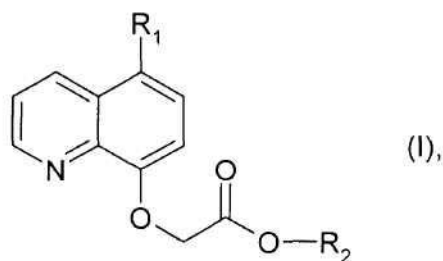
Клоквінтосет-мексил застосовують у промисловості як антидот гербіцидів (зокрема, активних стосовно трави гербіцидів клодинафоп-пропаргілу або піноксадену або гербіциду піроксуламу, або гербіциду флукарбазону, або їх солей (наприклад, натрієвої солі)) на дрібних зернових злакових культурах таких як пшениця (див., наприклад, The Pesticide Manual, 15th edition, 2009. British Crop Production Council, entry 174, pages 226-227). Він прискорює процес дезактивації токсину клодинафоп-пропаргілу в злакових, наприклад, пшениці (Kreuz et al., Z Naturforsch, 1991, 46c, pp. 901-905). Хімічною назвою клоквінтосет-мексилу згідно з IUPAC є 1-метилгексил-(5-хлорхінолін-8-ілоксі)ацетат, а його хімічна структура являє собою:



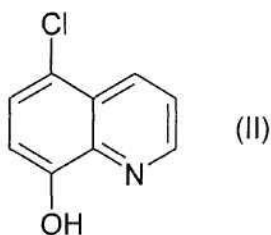
Уважається, що похідна клоквінтосет-мексилу, яка являє собою вільну кислоту (без складноєфірних груп), (5-хлорхінолін-8-ілоксі)оцтова кислота ("клоквінтосет-кислота"), є придатною як антидот гербіцидів, наприклад, як антидот для клодинафоп-пропаргілу, піноксадену, флукарбазону або їх солей (наприклад, натрієвої солі) або, зокрема, піроксуламу. Клоквінтосет-кислота має наступну структуру:



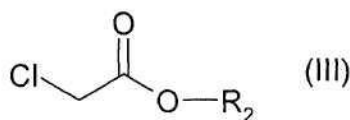
У WO 02/00625 A розкритий спосіб одержання сполуки формули (I),



де R_1 являє собою водень або хлор, а R_2 являє собою водень, C_1 - C_8 -алкіл або C_1 - C_8 -алкіл, заміщений C_1 - C_6 -алкокси або C_3 - C_6 -алкенілокси, при цьому спосіб включає: а) введення основної частини кількості сполуки формули (II), що підлягає реакції,



у суміш розчинників, що містить щонайменше один органічний розчинник, здатний формувати азеотропну суміш із водою, і щонайменше один апротонний біполярний розчинник; б) дозування сильної водної основи (переважно гідроксиду лужного металу, наприклад, NaOH або KOH, або гідроксиду лужноземельного металу) у кількості, еквівалентній такій основній частині загальної кількості сполуки формули (II); с) додавання частини, що залишилася, кількості сполуки формули (II), що підлягає реакції; d) додавання слабкої основи (переважно, карбонату лужного металу, наприклад, Na_2CO_3 або K_2CO_3 , або карбонату лужноземельного металу) у кількості, яка є щонайменше еквівалентною такій частині, що залишилася; е) видалення води з реакційної суміші шляхом азеотропної перегонки; f) додавання сполуки формули (III),



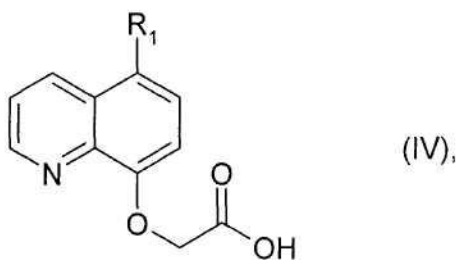
де R_2 визначений для формули (I); і g) виділення одержаної сполуки формули (I) з реакційної суміші.

Такий спосіб згідно з WO 02/00625 A є хорошим, але не ідеальним для одержання сполук формули (I), де R_2 являє собою водень, оскільки вихідний матеріал у формі хлороцтової кислоти (III, $R_2=H$) утворює сіль у використовуваних основних умовах реакції.

Метою даного винаходу є, відповідно, пропонування способу одержання хінолінкарбонових кислот, що не містять складноефірних груп, зокрема, (5-хлорхінолін-8-ілокси)оцтової кислоти ("кловінтосет-кислоти", придатної як антидот гербіциду) або (хінолін-8-ілокси)оцтової кислоти, який відрізняється високими виходами та/або гарною якістю продукту та/або який дозволяє уникнути одного або декількох можливих недоліків альтернативних способів.

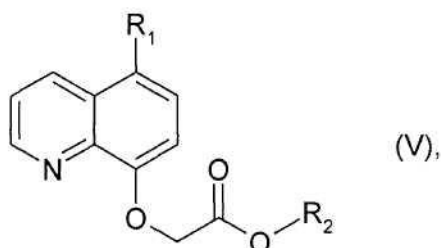
Короткий опис даного винаходу

Відповідно до першого аспекту даного винаходу запропоновано спосіб одержання карбонової кислоти формули (IV),



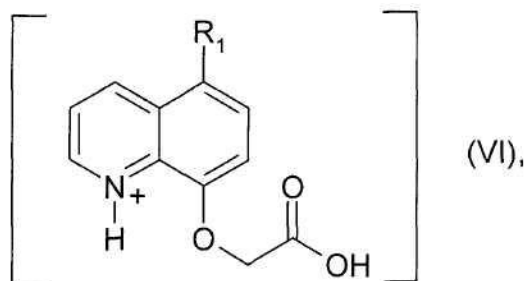
де R_1 являє собою водень або хлор,
який включає наступні етапи:

5 (i) піддавання сполуки формули (V),



10 де R_1 визначений вище; а R_2 являє собою C_1 - C_{18} -алкіл; C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_3 -алкіл, або феніл, або бензил, при цьому феніл або бензил необов'язково заміщені в кільці 1, 2 або 3 з, незалежно, фтору, хлору, C_1 - C_2 -алкілу, C_1 - C_2 -алкокси, C_1 -фторалкілу або C_1 -фторалкокси;

гідролізу в кислотних умовах з одержанням розчину солі хінолінію, катіон якої має формулу (VI),

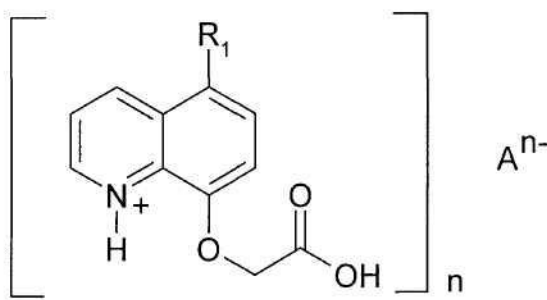


15

де R_1 визначений вище; та

(ii) додавання основи до розчину, одержаного на етапі (i), з одержанням вільної карбонової кислоти (IV).

20 У другому аспекті даний винахід стосується сполуки формули



25 де n дорівнює 1, 2 або 3, R_1 є таким, як визначено в даному документі, а A^{n-} є n -валентним аніоном. У способі одержання сполуки (IV) можна застосовувати проміжний продукт.

У третьому аспекті даний винахід стосується карбонової кислоти (IV) (переважно у формі частинок) з конкретним розподілом частинок за розміром.

Короткий опис фігур

Фігура 1 являє собою гістограму, на якій зображено розподіл за розміром частинок

Докладний опис переважних варіантів здійснення

Алкіл або похідна алкілу (наприклад, алкокси, алкоксиалкіл тощо) включають варіанти алкілу або її похідної з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом.

C_1 -фторалкіл може являти собою CF_3 , CHF_2 або CH_2F . C_1 -фторалкокси може являти собою CF_3O , CHF_2O або CH_2FO .

Особливо переважно, щоб R_1 являв собою хлор.

Переважно, R_2 являє собою C_1 - C_{18} -алкіл з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом або C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_8 -алкіл з розгалуженим або нерозгалуженим ланцюгом.

Переважніше, R_2 являє собою C_1 - C_{10} -алкіл з нерозгалуженим ланцюгом або нетретинний C_3 - C_{10} -алкіл з розгалуженим ланцюгом (наприклад, C_1 - C_8 -алкіл з нерозгалуженим ланцюгом або нетретинний C_3 - C_8 -алкіл з розгалуженим ланцюгом); ще переважніше C_1 - C_{10} -алкіл або - $CH(Me)C_1$ - C_8 -алкіл з нерозгалуженим ланцюгом (наприклад, C_1 - C_8 -алкіл або - $CH(Me)C_1$ - C_6 -алкіл з нерозгалуженим ланцюгом); такий як метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, втор-бутил, ізобутил, n-пентил, 1-метилбутил, n-гексил, 1-метилпентил, n-гептил, 1-метилгексил, n-октил або 1-метилгептил. Особливо переважно, R_2 являє собою метил, етил або 1-метилгексил.

Найпереважніше, R_2 являє собою 1-метилгексил.

Сполуку (V) можна одержати за допомогою будь-якого способу, відомого в даній галузі техніки. Наприклад, способи, застосовувані в WO02/00625A (наприклад, як описано в даному документі раніше), US-A-5 102 445 і US-A-5 441 922, можна використовувати для одержання сполуку (V).

У переважному варіанті здійснення сполуку (V) одержують шляхом депротонування 8-гідроксихіноліну (VII) за допомогою основи (переважно гідроксиду натрію/карбонату калію в N-метилпіролідоні) і здійснення реакції аніону (VIII) зі складним ефіром хлороцтової кислоти (IX) (схема 1):

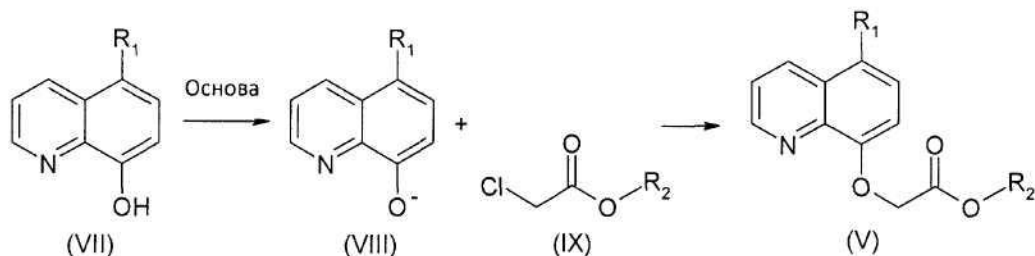


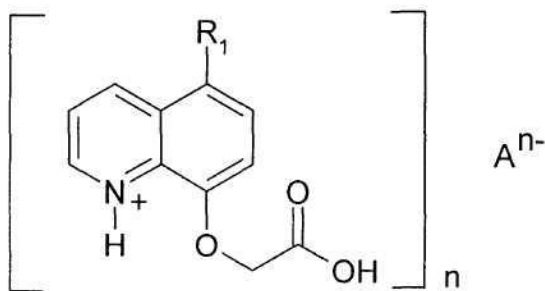
Схема 1

У способі одержання карбонової кислоти формули (IV) етап (i) кислотного гідролізу переважно здійснюють у водних умовах. Необов'язково, може бути присутнім співрозчинник, переважно змішуваний з водою водний співрозчинник, такий як спирт C_1 - C_6 (наприклад, спирт C_1 - C_4 або C_1 - C_3 , такий як метанол, етанол, n-пропанол та/або ізопропанол), диметилсульфоксид, диметилформамід або N-метилпіролідон.

Переважно, кислота для застосування на етапі (i) гідролізу являє собою органічну або неорганічну кислоту, переважно неорганічну кислоту. Переважно, кислота (наприклад, для застосування на етапі (i) гідролізу) характеризується pK_a менше 4, переважніше менше 1. Переважні неорганічні кислоти обрані з групи, що складається з фосфорної, азотної, сірчаної, галогеноводневої (наприклад, соляної, бромистоводневої або йодистоводневої) і перхлоратної кислоти; і переважніше обрані з групи, що складається з фосфорної, азотної, сірчаної, соляної і перхлоратної кислоти; найпереважніше соляної кислоти. Переважні органічні кислоти обрані з групи, що полягає з арилсульфокислот, алкілсульфокислот, фторалкілсульфокислот і фторалкілкарбонових кислот, переважніше п-толуенсульфокислоти, монобромбензенсульфокислоти (наприклад, 4-бромбензенсульфокислоти), метансульфокислоти, трифторметансульфокислоти, трифтороцтової кислоти та дифтороцтової кислоти.

Фахівець у даній галузі зрозуміє, що сіль хінолінію, катіон якої має формулу (VI), наприклад, на етапі гідролізу (i), буде мати врівноважувальний аніон, такий як A^{n-} , який є n-валентним аніоном. Природа аніону A^{n-} в цілому буде залежати від природи кислоти, застосовуваної на етапі (i) гідролізу, і в цілому буде включати депротонований (депротоновані) аніон(и) кислоти(кислот), застосовуваних на етапі (i) гідролізу. Зокрема, аніон A^{n-} може являти собою PO_4^{3-} , NO_3^- , SO_4^{2-} , перхлорат, галогенід (галогенід може, наприклад, являти собою Br^- , I^- та/або Cl^-), п-толуенсульфонат, монобромбензенсульфонат (наприклад, 4-бромбензенсульфонат), метансульфонат, трифторметансульфонат, трифторацетат та/або дифторацетат. Переважно, аніон A^{n-} являє собою PO_4^{3-} , NO_3^- , SO_4^{2-} та/або Cl^- , або переважніше - Cl^- (хлорид-аніон) (наприклад, у разі HCl-опосередкованого гідролізу).

Таким чином, переважно сіль хінолінію, катіон якої має формулу (VI), наприклад, на етапі (i) гідролізу являє собою сполуку формули



де n дорівнює 1, 2 або 3, R_1 є таким, як визначено в даному документі, а A^{n-} є n-валентним аніоном. Переважно, A^{n-} являє собою PO_4^{3-} , NO_3^- , SO_4^{2-} , перхлорат, галогенід (галогенід, наприклад, може являти собою Br^- , I^- та/або Cl^-), п-толуенсульфонат, монобромбензенсульфонат (наприклад, 4-бромбензолсульфонат), метансульфонат, трифторметансульфонат, трифторацетат та/або дифторацетат. Переважніше, A^{n-} являє собою PO_4^{3-} , NO_3^- , SO_4^{2-} та/або Cl^- . (Сполука солі хінолінію з показаною вище формулою також становить другий незалежний аспект даного винаходу).

У першому аспекті даного винаходу переважно концентрація кислоти становить від 0,01 М до 10 М, переважніше від 0,1 М до 5 М, ще переважніше від 0,5 М до 2 М.

У першому аспекті даного винаходу переважно концентрація складного ефіру (V) становить від 0,01 М до 10 М, переважніше від 0,1 М до 5 М, ще переважніше від 0,5 М до 2 М.

Реакцію, зокрема, етап (i) гідролізу, звичайно проводять за температури, що підходить для досягнення прийнятної швидкості реакції. Придатні температури варіюють від 10 до 200 °С, переважно від 20 до 150 °С, переважніше від 50 до 120 °С, ще переважніше від 75 до 110 °С або від 85 до 105 °С, і ще переважніше дорівнюють приблизно 100 °С. Реакцію найпреважніше проводять за температури флегми розчинника.

Необов'язково і переважно, R_2OH (спирт, одержаний у формі побічного продукту на етапі (i) гідролізу) безперервно видаляють із реакційної суміші в ході реакції. У цьому сенсі придатними є кілька способів, зазвичай вловлювання спирту за допомогою молекулярних сит, перегонка (наприклад, азеотропна перегонка) або фізичне захоплення, при цьому перегонка (наприклад, азеотропна перегонка) або фізичне захоплення є переважними.

У ході етапу (i) гідролізу реакційну суміш можна піддавати помішуванню, такому як механічне перемішування. Крім того, суміш можна убезпечити від взаємодії з атмосферою за допомогою захисного шару інертного газу, такого як азот, аргон або діоксид вуглецю.

Після закінчення етапу (i) кислотного гідролізу одержують розчин солі хінолінію, катіон якої має формулу (VI). Переважно, для зберігання цієї солі (VI) у розчині температуру підтримують вище температури довкілля, наприклад, вище 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 або 90 °С.

Необхідний продукт (IV) виділяють із розчину солі (VI) шляхом додавання основи (етап (ii)). Придатні основи включають неорганічні основи, переважно обрані з групи, що складається з аміаку, гідроксидів металів, карбонатів металів, бікарбонатів металів і оксидів металів, і органічні основи, переважно обрані з групи, що складається з моно-, ді- або триалкіламінів і похідних піридину. Переважно, основа включає гідроксид або карбонат металу групи (I) або групи (II), переважніше гідроксид металу групи (I), ще переважніше гідроксид літію, гідроксид натрію або гідроксид калію, наприклад, гідроксид натрію або гідроксид калію (або, альтернативно, по суті складається з таких). Найпреважнішою основою є гідроксид натрію.

Переважно, основа представлена у формі розчину, переважно водного розчину; переважніше водного гідроксиду літію, водного гідроксиду натрію або водного гідроксиду калію, найпереважніше водного гідроксиду натрію. Концентрація основи, як правило, становить від 0,01 М до 13 М, переважно від 0,1 М до 10 М, переважно від 0,1 М до 5 М, переважніше від 0,5 М до 1 М.

Необхідна карбонова кислота (IV) осаджується з реакційної суміші в міру додавання основи. Переважно, основу додають протягом періоду від 15 до 480 хвилин. Переважніше, основу додають протягом періоду від 30 до 240 хвилин. Ще переважніше, основу додають протягом періоду від 60 до 180 хвилин. Найпереважніше, основу додають протягом періоду приблизно 120 хвилин. Це забезпечує те, що осаджена кислота буде мати фізичну форму та, зокрема, розподіл частинок за розміром, що підходить для шляхів наступного застосування (IV), а саме складання як антидоту гербіциду або як вихідного матеріалу для наступних перетворень.

Переважно, у ході додавання основи розчин солі хінолінію, катіон якої має формулу (VI), одержаний на етапі (i), підтримують за температури, достатньої для попередження осадження (VI), переважно вище температури довкілля, зокрема, вище 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 або 90 °C. Якщо основа перебуває у формі розчину, вона також може мати підвищену температуру, як, наприклад, вище 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 або 90 °C; однак, також можливе додавання основи за температури довкілля (наприклад, приблизно 18-22 °C).

Згідно з дуже переважним варіантом здійснення даного винаходу було виявлено, що для одержання оптимального виходу (IV), а також для забезпечення гарної якості продукту важливо контролювати рН, наприклад, розчину або реакційної суміші під час додавання основи на етапі (ii).

Переважно, рН наприкінці етапу (ii) додавання основи перебуває в діапазоні 1,8-3,8. Тобто згідно зі способом переважну основу на етапі (ii) додають до досягнення діапазону рН 1,8-3,8. Переважніше, рН наприкінці етапу (ii) додавання основи перебуває в діапазоні 2,3-3,3. Ще переважніше, рН перебуває в діапазоні 2,5-3,1. Ще переважніше, рН перебуває в діапазоні 2,7-2,9. Найпереважніше, рН становить приблизно 2,8.

Згідно з додатковим аспектом даного винаходу запропоновано композицію, що складається, по суті, з карбонової кислоти (IV) зі слідовими кількостями натрієвої солі (IV), хлористоводневої солі (IV), 8-гідроксихіноліну (VII), хлориду калію та хлориду натрію.

У першому аспекті даного винаходу розчин солі хінолінію, катіон якої має формулу (VI), можна помішувати в ході додавання основи, наприклад, шляхом механічного перемішування. Додатково, розчин (VI) можна убезпечити від взаємодії з атмосферою шляхом застосування захисного шару інертного газу, переважно азоту, аргону або діоксиду вуглецю.

Необов'язково і переважно, після завершення додавання основи до розчину (VI) суспензії карбонової кислоти (IV) дають охолонути.

Після додавання основи та осадження карбонової кислоти (IV) карбонову кислоту (IV) можна витягти (наприклад, виділити) з реакційної суміші. Витягнення (наприклад, виділення) традиційно можна здійснити шляхом фільтрації. Альтернативно, суспензію карбонової кислоти (IV) можна безпосередньо застосовувати на наступних етапах способу або безпосередньо складати її в продукт для захисту рослин.

Карбонову кислоту (IV) можна очистити за допомогою будь-яких традиційних засобів. Можна включити етапи сушіння, промивання, подрібнення на порошок або рекристалізації або будь-яку їхню комбінацію. Проте, одна з переваг способу за даним винаходом полягає в тому, що кислоту (IV) одержують із високим ступенем чистоти і додаткове очищення не є потрібним.

Карбонову кислоту (IV) (наприклад, карбонову кислоту формули (IVa) у формі частинок, показану нижче в даному документі), наприклад, одержану за допомогою способу реакції, можна скласти як продукт для захисту рослин, наприклад, з будь-яким допоміжним засобом (допоміжними засобами) та/або наповнювачем (наповнювачами) (наприклад, такими, що є традиційними та/або відомими в даній галузі техніки). Зокрема, карбонову кислоту (IV) можна скласти разом з гербіцидом. [Таким чином, інший аспект даного винаходу пропонує склад у формі продукту для захисту рослин, що містить карбонову кислоту формули (IV) (наприклад, карбонову кислоту формули (IVa) у формі частинок, яка показана в даному документі нижче), складену з гербіцидом і необов'язково складену з допоміжним засобом (допоміжними засобами) та/або наповнювачем (наповнювачами).] Переважні гербіциди обрані з групи, що складається з:

піридинових гербіцидів;

сульфонамідних гербіцидів (наприклад, піроксуламу або його солі (наприклад, натрієвої солі));

триазолопіримідинових гербіцидів (наприклад, піроксуламу або його солі (наприклад, натрієвої солі));

сульфоніламіно-карбоніл-триазолінових гербіцидів (таких як флукарбазон, або пропоксикарбазон, або тіенкарбазон-метил, або сіль (наприклад, натрієва сіль) будь-якого з них);

5 сульфонілсечовинних гербіцидів (наприклад, мезосульфурон-метилу, йодсульфурон-метилу, бенсульфурон-метилу, триасульфурону або сульфосульфурону або солі (наприклад, натрієвої солі) будь-якого з них);

арилоксифеноксипропіонових гербіцидів (група яких включає гетероарилоксифеноксипропіонові гербіциди) (наприклад, клодинафопу, клодинафоп-пропаргілу, феноксапропу, феноксапроп-Р-етилу або диклофоп-метилу);

10 гербіцидів на основі 2-арилциклічних 3-кето-1-ен-1-олів (які включають гербіцидні складноєфірні та карбонатні похідні 2-арилциклічних 3-кето-1-ен-1-олів) (таких як фенілпіразолові гербіциди, переважно піноксаден);

і комбінацій будь-яких двох згаданих вище гербіцидів.

15 Найпереважніші гербіциди обрані з групи, що складається з флукарбазону або пропоксикарбазону або солі (наприклад, натрієвої солі) будь-якого з них, мезосульфурон-метилу або його солі (наприклад, натрієвої солі), йодсульфурон-метилу або його солі (наприклад, натрієвої солі), бенсульфурон-метилу або його солі (наприклад, натрієвої солі), піроксуламу або його солі (наприклад, натрієвої солі), клодинафопу, клодинафоп-пропаргілу, феноксапропу, феноксапроп-Р-етилу, піноксадену та комбінацій будь-яких двох перерахованих

20 вище гербіцидів. Ще більш переважні гербіциди обрані з групи, що складається з піроксуламу або його солі (наприклад, натрієвої солі), піноксадену, клодинафоп-пропаргілу та комбінацій будь-яких двох таких гербіцидів. Найпереважніші гербіциди обрані з групи, що складається з піроксуламу, піноксадену та клодинафоп-пропаргілу.

25 Результат здійснення способу за даним винаходом, а саме дуже високий вихід карбонової кислоти (IV), одержуваної в результаті кислотного гідролізу складного ефіру (V) з наступною обробкою основою, є несподіваним, оскільки загальновідомо, що кислотний гідроліз складних ефірів карбонових кислот є оборотним процесом.

30 Переважно, частинки карбонової кислоти (IV) характеризуються DV_{10} (тобто таким значенням, за якого 10 % за об'ємом сукупності частинок мають розмір, менший за це значення) у діапазоні від 1 до 15 мкм (мікрометрів). Переважніше, DV_{10} становить від 5 до 10 мкм (мікрометрів). Ще переважніше, DV_{10} становить від 7 до 8 мкм (мікрометрів).

35 Переважно, частинки карбонової кислоти (IV) характеризуються DV_{50} (тобто таким значенням, за якого 50 % за об'ємом сукупності частинок мають розмір, менший за це значення) у діапазоні від 15 до 35 мкм або від 15 до 36 мкм (мікрометрів). Переважніше, DV_{50} становить від 20 до 30 мкм (мікрометрів) або становить від 24 до 36 мкм. Ще переважніше, DV_{50} становить від 24 до 26 мкм (мікрометрів).

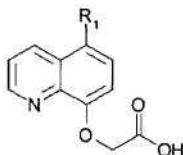
40 Переважно, частинки карбонової кислоти (IV) характеризуються DV_{90} (тобто таким значенням, за якого 90 % за об'ємом сукупності частинок мають розмір, менший за це значення) у діапазоні від 35 до 70 мкм (мікрометрів). Переважніше, DV_{90} становить від 40 до 60 мкм (мікрометрів). Ще переважніше, DV_{90} становить від 42 до 47 мкм (мікрометрів).

45 Переважно, частинки карбонової кислоти (IV) характеризуються DV_{10} у діапазоні від 1 до 15 мкм (мікрометрів), DV_{50} у діапазоні від 15 до 35 мкм (мікрометрів) і DV_{90} у діапазоні від 35 до 70 мкм (мікрометрів). Переважніше, частинки карбонової кислоти (IV) характеризуються DV_{10} у діапазоні від 5 до 10 мкм (мікрометрів), DV_{50} у діапазоні від 20 до 30 мкм (мікрометрів) і DV_{90} у діапазоні від 40 до 60 мкм (мікрометрів). Переважніше, частинки карбонової кислоти (IV) характеризуються DV_{10} у діапазоні від 5 до 10 мкм (мікрометрів), DV_{50} у діапазоні від 24 до 36 мкм або від 24 до 26 мкм (мікрометрів) і DV_{90} у діапазоні від 42 до 47 мкм (мікрометрів).

50 Таким чином, у додатковому (третьому) аспекті даний винахід стосується карбонової кислоти формули (IV) у формі частинок, яка характеризується одним або декількома зі згаданих вище видів розподілу частинок за розміром.

Переважно, у всіх аспектах даного винаходу в карбоновій кислоті (IV) R_1 являє собою хлор.

Таким чином, наступний аспект даного винаходу (переважний варіант здійснення третього аспекту даного винаходу) стосується карбонової кислоти формули (IVa) у формі частинок:



(IVa),

де R_1 являє собою хлор,

яка характеризується таким розподілом частинок за об'ємним середнім розміром, що DV_{10} перебуває в діапазоні від 1 до 15 мікрметрів, DV_{50} перебуває в діапазоні від 15 до 35 мікрметрів, а DV_{90} перебуває в діапазоні від 35 до 70 мікрметрів.

Переважаю, карбонова кислота формули (IVa) у формі частинок характеризується таким розподілом частинок за об'ємним середнім розміром, що DV_{10} становить від 5 до 10 мікрметрів, DV_{50} становить від 20 до 30 мікрметрів, а DV_{90} становить від 40 до 60 мікрметрів. Переважніше, частинки карбонової кислоти (IVa) характеризуються DV_{10} у діапазоні від 5 до 10 мікрметрів, DV_{50} у діапазоні від 24 до 36 мікрметрів (наприклад, від 24 до 26 мікрметрів) і DV_{90} у діапазоні від 42 до 47 мікрметрів.

Уважається, що карбонові кислоти (IV) або (IVa), які характеризуються розподілом частинок за розміром за даним винаходом, забезпечують переваги для складання як пестицидів і, зокрема, у твердих, суспензійних та суспензійних складах разом з гербіцидами.

Інший аспект даного винаходу охоплює гербіцидну композицію, яка містить карбонову кислоту у формі частинок (IVa), зазначену в даному документі, разом із щонайменше одним гербіцидом і необов'язково одним або декількома прийнятними з погляду сільського господарства носіями, допоміжними засобами та/або наповнювачами. Переважними гербіцидами можуть бути згадані вище в даному документі. У такій гербіцидній композиції гербіцид переважно обрано з піроксуламу, піноксадену, клодинафоп-пропаргілу та їх комбінацій.

У цілому, розміри частинок (D_{50} , D_{10} , D_{90} тощо) можна виміряти шляхом просіювання за допомогою одного або декількох сит. Придатні сита включають сита на 53, 63, 75, 90, 106, 125, 150, 180, 212, 250, 300, 355, 425, 500, 600, 630, 710, 810 або 850 мікронів (мкм) або сита на 1,00, 1,18, 1,40, 1,60, 1,65, 1,70, 2,00, 2,36, 2,46, 2,80, 3,35 або 4,00 мм.

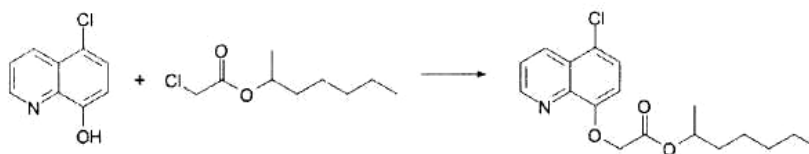
Альтернативно, розміри частинок можна виміряти за допомогою лазерної дифракції, також відомої як малокутове лазерне світлорозсіювання (LALLS). В основі лазерної дифракції лежить кутовий розподіл розсіяного світла. Лазерна дифракція відома фахівцеві в даній галузі та може передбачати застосування алгоритму на основі оптичної моделі Фраунгофера або Мі, яка також відома фахівцеві в даній галузі. Методику можна здійснити на рідкій суспензії частинок. Додаткові деталі стосовно методики лазерної дифракції можна знайти в Clive Washington, "Particle Size Analysis in Pharmaceuticals and Other Industries, Theory and Practice", Ellis Horwood Limited, 1992, див., зокрема, Chapter 6, p. 109-133, деталі якої цим включено за допомогою посилання. У ній описано розрахунок картини дифракції Фраунгофера, який зазвичай здійснюють за допомогою пакета програм для аналізу, що постачається як частина комерційно доступного апарату для аналізу на основі лазерної дифракції, наприклад, описуваного в даному документі. Придатний апарат для аналізу на основі лазерної дифракції включає: (a) Malvern Mastersizer S, отримуваний від Malvern Instruments Limited, Enigma Business Park, Grovewood Road, Малверн, Вустершир WR14 1XZ, Велика Британія, веб-сайт: www.malvern.co.uk; та/або (b) Sympatec HELOS/QUIXEL, отримуваний від Sympatec UK and Ireland, Bury Business Centre, Kay Street, Бері BL9 6BU, Велика Британія, або CILAS 920, доступний від CILAS 8, Avenue, Buffon, BP 6319, Орлеан, Cedex - 45063, Франція.

Способи аналізу розміру частинок звичайно базуються на припущенні про сферичність частинок у розрахунках розподілу. У випадках аналізу несферичних частинок необхідна кваліфікована інтерпретація для розуміння впливу, який може чинити форма на відхилення розподілу за розміром. Методики проведення розподілу за розміром частинок, у яких використовують зображення частинок, такі як мікроскопія, можуть, проте, дозволити зробити точний висновок про форму та розмір частинок, хоча, як правило, розмір усе ще буде виражений на підставі припущення про сферичність.

Даний винахід проілюстрований за допомогою наступних необмежувальних прикладів.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1. Одержання (RS)-1-метилгексил(5-хлорхінолін-8-ілоксі)ацетату (клоквінтосет-мексилу).



5

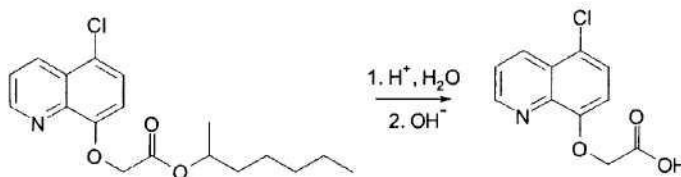
Розчин 53,9 г (0,30 моль) 5-хлор-2-гідроксихіноліну ("CHQ") в 136 г NMP (N-метилпіролідінон) і 60 г толуену перемішували при 45 °С у посудині із сорочкою на 1 л. Розчин гідроксиду натрію (25 %) (11,4 г, 0,285 моль) додавали протягом 20 хвилин. Температуру підвищували до 85 °С, і під вакуумом видаляли воду шляхом азеотропної перегонки. Після видалення всієї води відганяли додаткові 35 г толуену.

10

До реакційної суміші додавали K_2CO_3 (4,15 г, 0,03 моль) з наступним додаванням 59,15 г (0,360 моль) 1-метилгексилового складного ефіру хлороцтової кислоти протягом 1 години. Після завершення додавання температуру підвищували до 95 °С, і реакційну суміш перемішували протягом додаткових 3 годин. Після завершення контролю реакції розчинник видаляли під вакуумом з одержанням неочищеного клоквінтосет-мексилу у формі розплаву.

15

Приклад 2. Одержання (5-хлорхінолін-8-ілоксі)оцтової кислоти (клоквінтосет-кислоти) - кислотний гідроліз (винахід).



20

Розплав з прикладу 1 охолоджували до 90 °С, і додавали 415 г демінералізованої води. Після цього додавали 41,1 г (0,36 моль) водної соляної кислоти (32 %), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником. 2-гептанол, який вивільнявся в ході гідролізу, відганяли та відділяли за допомогою апарата Діна-Старка. Після завершення гідролізу та завершення видалення 2-гептанолу 25 % розчин гідроксиду натрію (59,3 г) додавали протягом 2-годинного періоду, підтримуючи температуру на рівні 90 °С до досягнення рН 2,8. Одержану в результаті суспензію охолоджували до 20 °С,

25

а тверду речовину фільтрували, промивали за допомогою 2 x 50 мл води та, врешті-решт, сушили з одержанням 63,7 г клоквінтосет-кислоти. (Титрування за допомогою $NaOH=95,4$ %). Час фільтрування становив 15 секунд.

30

Одержана клоквінтосет-кислота характеризувалася наступним розподілом частинок за розміром згідно з результатами вимірювання за допомогою аналізу розміру частинок на основі лазерної дифракції із застосуванням аналізатора розміру частинок CILAS 920 та із застосуванням суспензії матеріалу у воді. $DV_{10}=7,37$ мкм; $DV_{50}=24,52$ мкм; $DV_{90}=44,63$ мкм. На фігурі 1 показаний отриманий повний розподіл частинок за розміром.

35

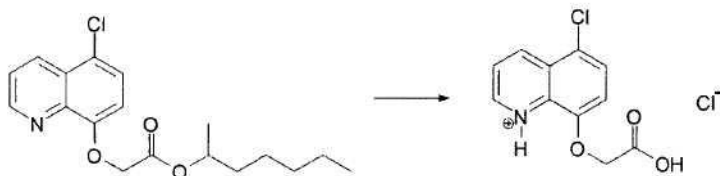
Додавання гідроксиду натрію повторювали до досягнення діапазону кінцевих значень рН. Ці результати показано в таблиці 1.

Таблиця 1

Кінцевий рН	Вихід клоквінтосет-кислоти (%)
0,6	86,4
2,9	97,9
2,8	99,3

40

Приклад 3. Синтез, виділення або виявлення гідрохлориду клоквінтосет-кислоти, починаючи від клоквінтосет-мексилу.

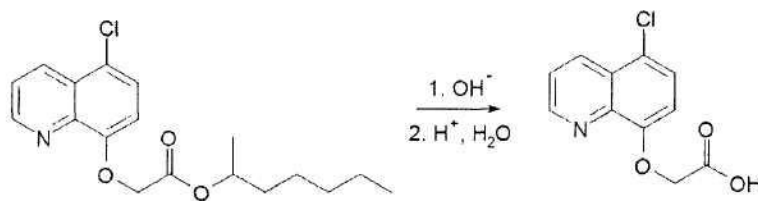


5

Суспензію 70,70 г клоквінтосет-мексилу (в концентрації 96,9 %) у 205 г демінералізованої води перемішували при 100 °С у посудині із сорочкою на 1 л. Повільно додавали 27,5 г водної соляної кислоти [32 %], і реакційну суміш перемішували в колбі зі зворотним холодильником протягом 6 годин. Згодом двофазний розчин охолоджували до 20 °С протягом 4 годин, і одержану суспензію фільтрували, а тверду речовину промивали за допомогою 2 x 50 мл демінералізованої води та сушили. Гідрохлорид клоквінтосет-кислоти (35,55 г) виділяли у формі світло-коричневої твердої речовини.

Елементний аналіз: С=48,7 %, Н=3,5 %, N=5,2 %, Cl=24,7 %. Розрахункові значення: С=48,20 %, Н=3,31 %, N=5,11 %, Cl=25,87 %.

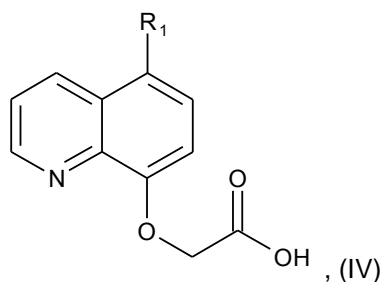
Порівняльний приклад 4. Одержання (5-хлорхінолін-8-ілоксі)оцтової кислоти (клоквінтосет-кислоти) - кислотний гідроліз (порівняння).



Суспензію 70,70 г клоквінтосет-мексилу (в концентрації 96,9 %) у 220 г демінералізованої води перемішували при 100 °С у посудині із сорочкою на 1 л. Повільно додавали 39,2 г 25 % розчину гідроксиду натрію, гептанол, що утворювався в ході гідролізу, відганяли за допомогою апарата Діна-Старка. Після завершення реакції до реакційної суміші повільно додавали соляну кислоту до досягнення рН 2,8. Згодом суспензію охолоджували до 20 °С протягом 4 годин, і одержану суспензію фільтрували, а тверду речовину промивали за допомогою 2 x 50 мл демінералізованої води та сушили. Клоквінтосет-кислоту виділяли у формі світло-коричневої твердої речовини. Час фільтрування становив 25 секунд. Концентрація (чистота) продукту становила 94,5 % вага/вага. Одержану кислоту після виділення було важко повністю розчинити внаслідок присутності нерозчинних домішок.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

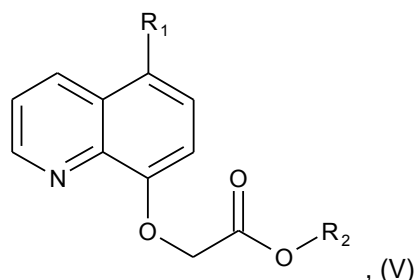
1. Спосіб одержання карбонової кислоти формули (IV):



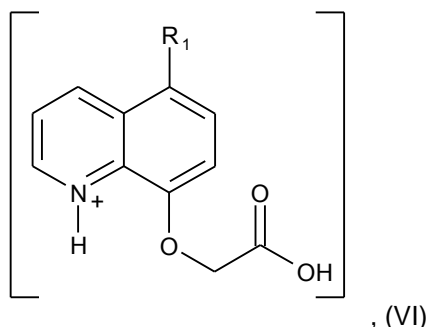
де R₁ являє собою водень або хлор,

яка характеризується таким розподілом частинок за об'ємним середнім розміром, що DV_{10} знаходиться в діапазоні від 1 до 15 мікрометрів, DV_{50} знаходиться в діапазоні від 15 до 35 мікрометрів, а DV_{90} знаходиться в діапазоні від 35 до 70 мікрометрів, який включає наступні етапи:

- 5 (i) піддавання сполуки формули (V)

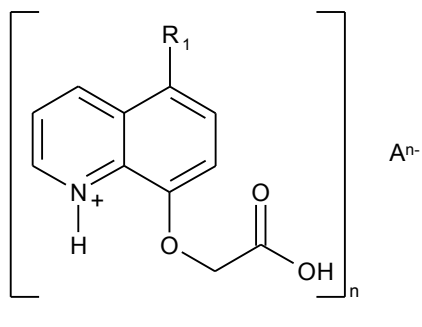


- 10 де R_1 визначений вище; а R_2 являє собою C_1 - C_{18} -алкіл; C_1 - C_6 -алкокси- C_1 - C_8 -алкіл або феніл, або бензил, при цьому феніл або бензил необов'язково заміщені в кільці 1, 2 або 3 з, незалежно, фтору, хлору, C_1 - C_2 -алкілу, C_1 - C_2 -алкокси, C_1 -фторалкілу або C_1 -фторалкокси; гідролізу з застосуванням соляної кислоти з одержанням розчину солі хінолінію, катіон якої має формулу (VI):



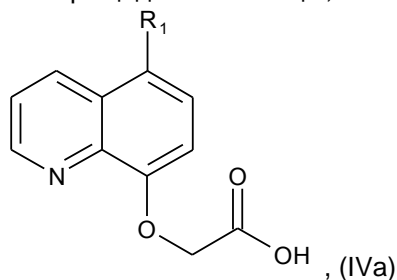
- 15 де R_1 визначений вище; та
- (ii) додавання основи до розчину, одержаного на етапі (i), з одержанням вільної карбонової кислоти (IV).
- 20 2. Спосіб за п. 1, де R_1 являє собою хлор.
3. Спосіб за п. 1 або п. 2, де R_2 являє собою C_1 - C_{10} -алкіл з нерозгалуженим ланцюгом або нетретинний C_3 - C_{10} -алкіл з розгалуженим ланцюгом.
4. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що на етапі (i) гідролізу реакцію проводять за температури, що варіює від 50 до 120 °C.
- 25 5. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що на етапі (ii) основа включає гідроксид або карбонат металу групи (I) або групи (II).
6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що основа, яку додають на етапі (ii), являє собою водний гідроксид літію, водний гідроксид натрію або водний гідроксид калію.
- 30 7. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що основу на етапі (ii) додають до досягнення pH у діапазоні 1,8-3,8.
8. Спосіб за п. 7, який **відрізняється** тим, що основу на етапі (ii) додають до досягнення pH у діапазоні 2,5-3,1.
9. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що R_2OH , який одержують на етапі (i) гідролізу як побічний продукт, безперервно видаляють із реакційної суміші.
- 35 10. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який включає додатковий етап об'єднання сполуки (IV) з гербіцидом і необов'язково одним або декількома прийнятними з точки зору сільського господарства носіями, допоміжними засобами та/або наповнювачами.
11. Сполука формули

40



де n дорівнює 1, R_1 визначений у п. 1 або п. 2, а A^{n-} являє собою хлорид-аніон.

12. Гербіцидна композиція, яка містить карбонову кислоту (IVa) у формі частинок:



5

, (IVa)

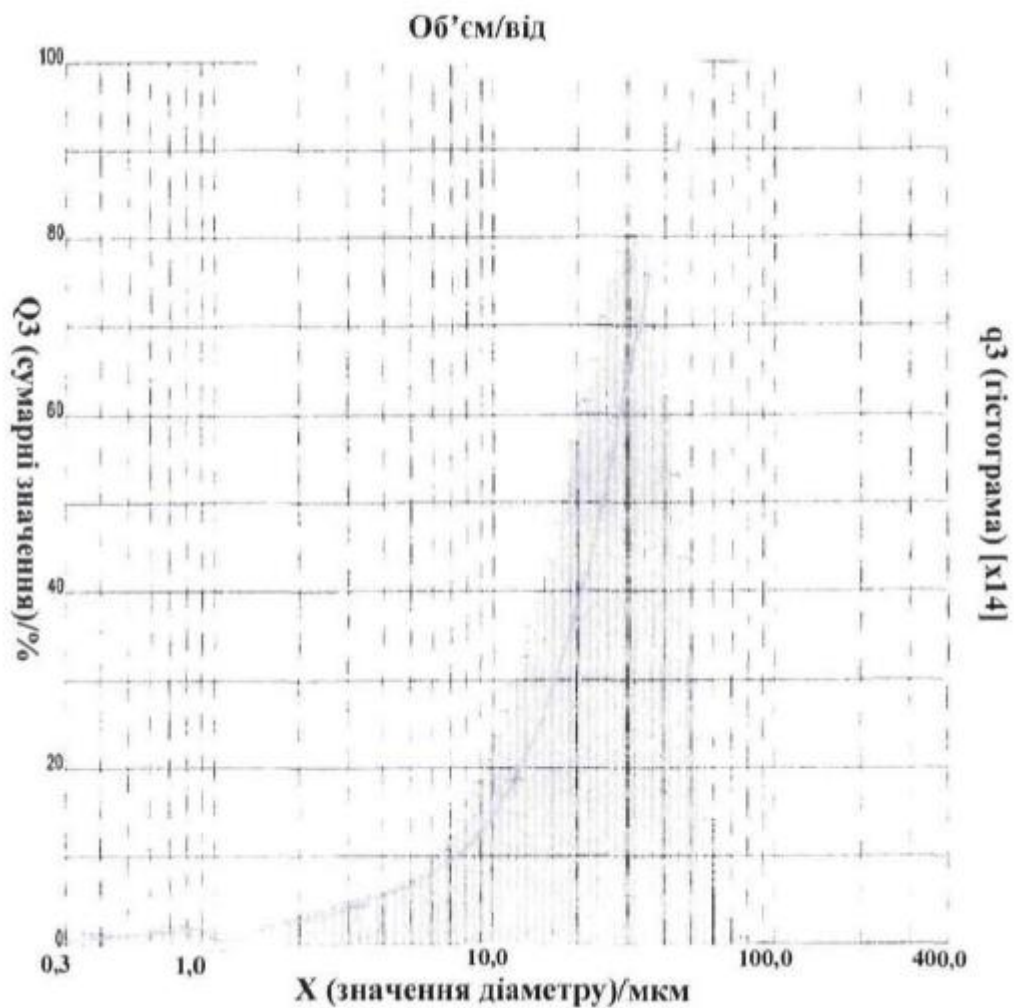
де R_1 являє собою хлор,

яка характеризується таким розподілом частинок за об'ємним середнім розміром, що DV_{10} знаходиться в діапазоні від 1 до 15 мікрметрів, DV_{50} знаходиться в діапазоні від 15 до 35 мікрметрів, а DV_{90} знаходиться в діапазоні від 35 до 70 мікрметрів, разом із щонайменше

10

одним гербіцидом і необов'язково одним або декількома прийнятними з точки зору сільського господарства носіями, допоміжними засобами та/або наповнювачами.

13. Гербіцидна композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що гербіцид вибрано з піроксуламу, піноксадену, клодинафоп-пропаргілу та їх комбінацій.



Комп'ютерна верстка Т. Вахричева

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601