

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 960 228**

51 Int. Cl.:

C07D 307/82 (2006.01)

C07D 273/01 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2016 PCT/IB2016/000871**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016 WO16193822**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2016 E 16753456 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.07.2023 EP 3303312**

54 Título: **Proceso de preparación de (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O-metil oxima**

30 Prioridad:

29.05.2015 US 201562168196 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.03.2024

73 Titular/es:

**ARYSTA LIFESCIENCE CORPORATION (100.0%)
38th Floor St. Luke's Tower 8-1 Akashi-cho Chuo-ku
Tokyo 104-6591, JP**

72 Inventor/es:

**PRASAD, VIC;
GIBB, CAMERON;
LARSON, CHRISTOPHER, LYNN;
SRIKANTH, A., SAI;
PAWAR, JIVAN, DHANRAJ;
BALAKRISHNAN, SANKAR;
RAVIKUMAR, K. N.;
MANE, AVINASH, SHESHARO;
SATEESH, SAGI y
RAO, SAMPADARAO, ANANDA**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 960 228 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso de preparación de (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima

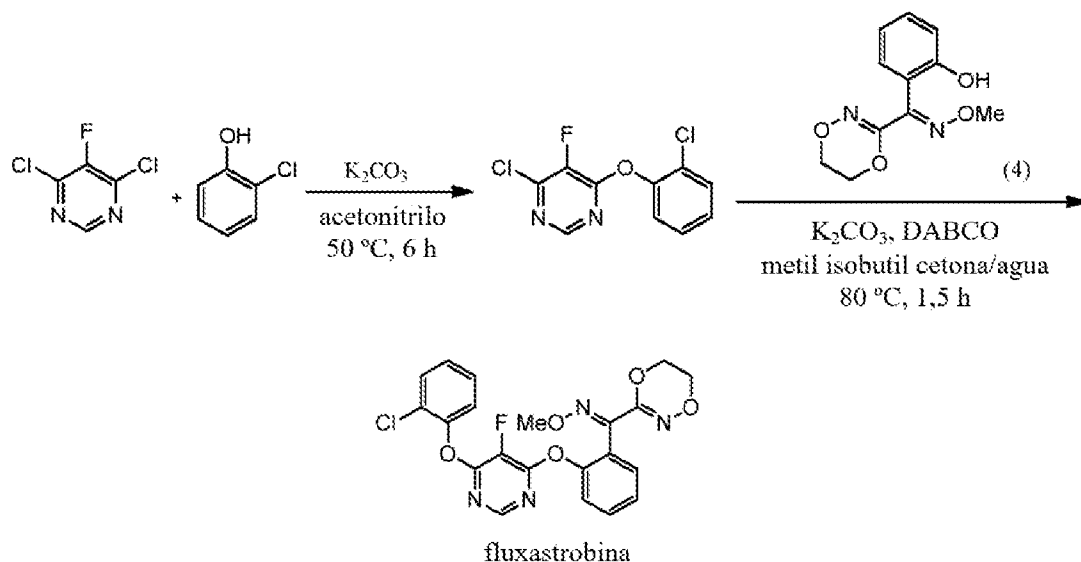
5 **Campo técnico**

La presente divulgación proporciona un proceso mejorado de preparación de (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima, un intermedio útil para la síntesis de fluoxastrobina.

10 **Antecedentes**

La fluoxastrobina es un principio activo fungicida de tipo estrobilurina utilizado para controlar enfermedades fúngicas tales como tizón temprano, tizón tardío, manchas foliares, roya foliar y *Rhizoctonia solani*. La fluoxastrobina ha sido registrada para uso foliar en cacahuets, hortalizas tuberosas y de bulbo, hortalizas con peciolo foliar, hortalizas con fruto y césped, así como el tratamiento de semillas de patata, cacahuets y césped. Las aplicaciones en césped están etiquetadas para operarios profesionales de control de plagas.

Bayer proporciona varias vías de síntesis de la fluoxastrobina, aunque todas transcurren a través de una reacción consecutiva de 4,6-dicloro-5-fluoro-pirimidina con 2-clorofenol y (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (4) como se describe en el documento US 6.734.304 y se muestra a continuación:



El documento EP0846691 describe un proceso para preparar 3-(1-hidroxifenil-1-alcoxiiminometil)dioxazinas, que son conocidas como intermedios para preparar compuestos que tienen propiedades fungicidas. El documento EP0846691 también describe los propios compuestos de 3-(1-hidroxifenil-1-alcoxiiminometil)dioxazinas, los intermedios para su preparación y los procesos para preparar los intermedios.

El documento WO2015/006203 describe un proceso para preparar fluoxastrobina, que incluye (i) hacer reaccionar benzofuran-3(2*H*)-ona *O*-metil oxima con un nitrito de alquilo en presencia de un ácido para formar (3*E*)-2,3-benzofuran-diona *O*³-metil dioxima; (ii) hacer reaccionar (3*E*)-2,3-benzofuran-diona *O*³-metil dioxima con 2-haloetanol para formar (3*E*)-benzofuran-2,3-diona *O*²-(2-hidroxietil) *O*³-metil dioxima; (iii) hacer reaccionar (3*E*)-benzofuran-2,3-diona *O*²-(2-hidroxietil) *O*³-metil dioxima con una base para formar (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima; (iv) hacer reaccionar una 4,6-di-halo-5-fluoro-pirimidina con (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima para formar una (*E*)-(2-((6-halo-5-fluoropirimidin-4-il)oxi)fenil)(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)metanona *O*-metil oxima; y (v) hacer reaccionar la (*E*)-(2-((6-halo-5-fluoropirimidin-4-il)oxi)fenil)(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)metanona *O*-metil oxima con 2-clorofenol para formar fluoxastrobina.

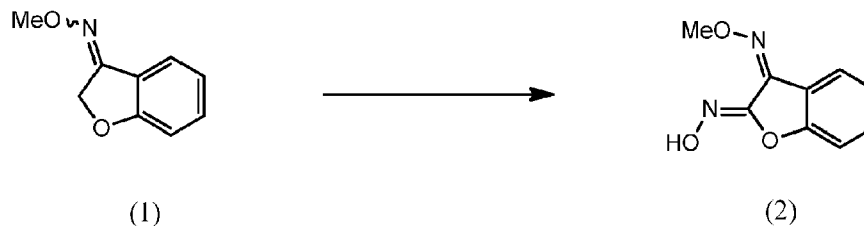
La (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (4) es un intermedio importante en la síntesis de la fluoxastrobina. Sin embargo, los métodos conocidos de síntesis de la (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima son de bajo rendimiento, incluyen reactivos tóxicos y requieren técnicas y procedimientos de trabajo largos y tediosos, tales como recristalización y cromatografía, que aumentan los costes de producción industrial de la fluoxastrobina. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de un proceso de fabricación rentable de (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima.

45

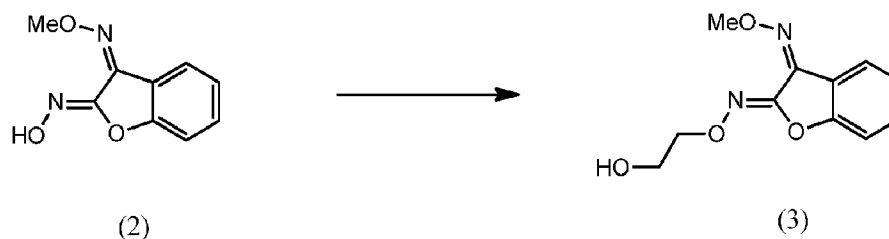
Sumario

La presente divulgación proporciona un proceso de preparación de (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima mediante:

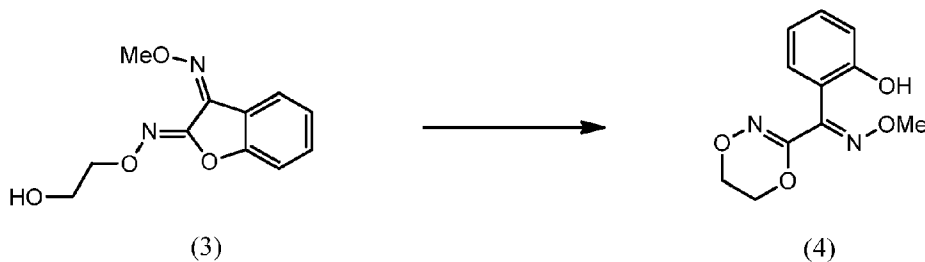
(i) hacer reaccionar la benzofuran-3(2*H*)-ona *O*-metil oxima (1) con al menos un nitrito seleccionado entre nitrito de *n*-butilo y nitrito de *tert*-butilo, en presencia de un alcóxido metálico y un disolvente bipolar aprótico que es *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N*-metil-2-pirrolidona o una combinación de los mismos, para formar una composición en donde predomina un isómero y la (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-diona *O*³-metil dioxima (2) es el isómero predominante;



(ii) hacer reaccionar la (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-diona *O*³-metil dioxima (2) con 2-haloetanol para formar (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-diona *O*²-(2-hidroxi)etil *O*³-metil dioxima (3); y



(iii) hacer reaccionar la (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-diona *O*²-(2-hidroxi)etil *O*³-metil dioxima (3) con un ácido para formar (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (4)

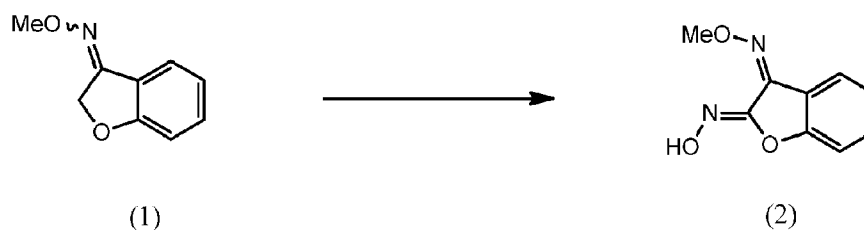


Descripción detallada

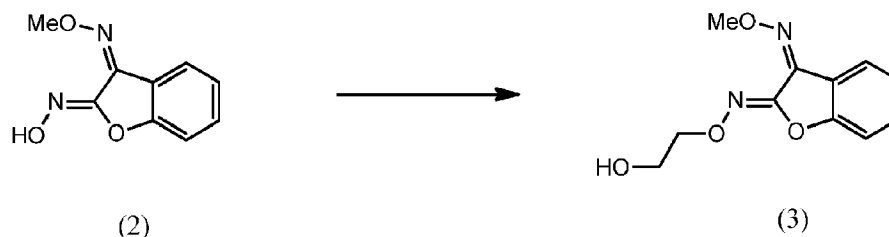
La divulgación incluye las siguientes realizaciones, que no deben interpretarse como limitantes. Más bien, estas realizaciones son ilustrativas y se proporcionan para describir la invención a los expertos en la materia. Los números de referencia similares se refieren a elementos similares en todo el documento.

La divulgación incluye un proceso para preparar (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (1):

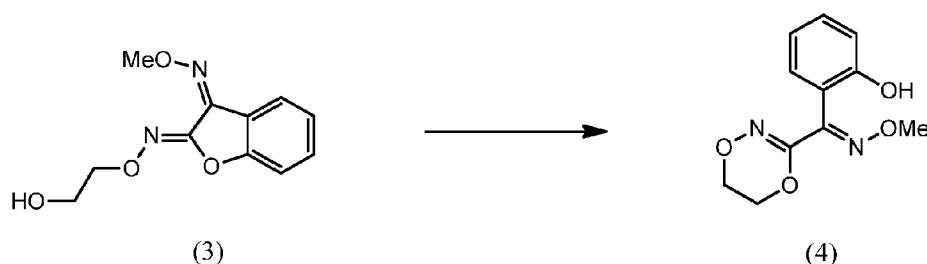
(i) hacer reaccionar la benzofuran-3(2*H*)-ona *O*-metil oxima (1) con al menos un nitrito seleccionado entre nitrito de *n*-butilo y nitrito de *tert*-butilo, en presencia de un alcóxido metálico y un disolvente bipolar aprótico que es *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N*-metil-2-pirrolidona o una combinación de los mismos, para formar una composición en donde predomina un isómero y la (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-diona *O*³-metil dioxima (2) es el isómero predominante;



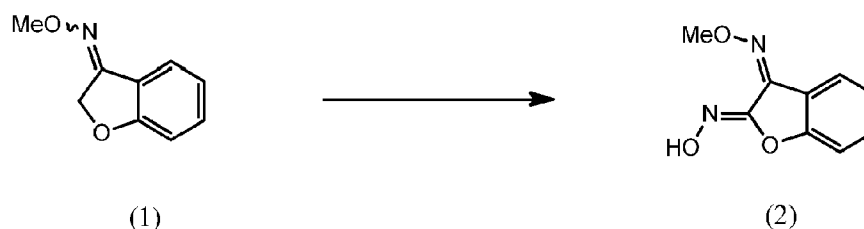
(ii) hacer reaccionar la (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-diona O^3 -metil dioxima (2) con 2-haloetanol para formar (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-diona O^2 -(2-hidroxi)etil O^3 -metil dioxima (3); y



(iii) hacer reaccionar la (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-diona O^2 -(2-hidroxi)etil O^3 -metil dioxima (3) con un ácido para formar (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima (4);



La etapa inicial en el proceso divulgado es la reacción de la benzofuran-3(2H)-ona O -metil oxima (1) con al menos un nitrito seleccionado entre nitrito de *n*-butilo y nitrito de *tert*-butilo en presencia de un alcóxido metálico para formar (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-diona O^3 -metil dioxima (2) como isómero predominante.



Generalmente, esta reacción puede llevarse a cabo mediante una serie de reactivos de nitrito conocidos en la técnica. Sin embargo, se ha descubierto inesperadamente que el nitrito de *n*-butilo $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NO}_2$ y el nitrito de *tert*-butilo $(\text{CH}_3)_3\text{CNO}_2$ son particularmente útiles para efectuar la transformación deseada. Estos reactivos proporcionan una selectividad superior y mejores rendimientos de la (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-diona O^3 -metil dioxima (2) en comparación con otros nitritos. De hecho, el contenido de la (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-diona O^3 -metil dioxima (2) en una mezcla de isómeros (3E) y (3Z) es del 94 % al 98 %. Además, el nitrito de *n*-butilo y el nitrito de *tert*-butilo son sustancialmente menos tóxicos que muchos otros nitritos de alquilo (por ejemplo, el nitrito de metilo CH_3NO_2). Por consiguiente, puede utilizarse tanto nitrito de *n*-butilo como nitrito de *tert*-butilo (o ambos) con seguridad cuando se desee preparar selectivamente la (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-diona O^3 -metil-dioxima (2) a partir de benzofuran-3(2H)-ona O -metil oxima(1) a gran escala en un laboratorio de síntesis o en un entorno industrial.

La reacción de la benzofuran-3(2H)-ona O -metil oxima (1) con al menos un nitrito seleccionado entre nitrito de *n*-butilo y nitrito de *tert*-butilo se lleva a cabo en presencia de un disolvente bipolar aprótico, seleccionado entre N,N-dimetilformamida ("DMF"), dimetilsulfóxido ("DMSO") o N-metil-2-pirrolidona ("NMP"), o una combinación de los mismos. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo utilizando N,N-dimetilformamida ("DMF").

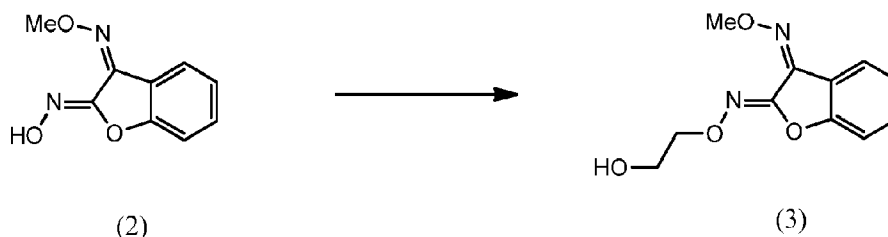
La reacción de la benzofuran-3(2H)-ona O -metil oxima (1) con al menos un nitrito seleccionado entre nitrito de *n*-butilo

y nitrito de *tert*-butilo se lleva a cabo en presencia de un alcóxido metálico. El alcóxido metálico puede ser alcóxido de litio, alcóxido de sodio, alcóxido de potasio, alcóxido de rubidio, alcóxido de cesio o una combinación de los mismos, aunque no de forma limitativa. Por ejemplo, el alcóxido metálico puede ser alcóxido de sodio, alcóxido de potasio o una combinación de los mismos. Algunos ejemplos no limitantes del alcóxido de sodio incluyen metóxido de sodio (NaOCH₃) y etóxido de sodio (NaOCH₂CH₃). Algunos ejemplos no limitantes del alcóxido de potasio incluyen *tert*-butóxido de potasio (KOC(CH₃)₃).

La reacción comienza normalmente mezclando una solución que contiene un reactivo de nitrito y un alcóxido metálico en un disolvente con una solución de la benzofuran-3(2*H*)-ona *O*-metil oxima (1). La mezcla puede tener lugar a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C, por ejemplo, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C. Después de mezclar, la mezcla de reacción se agita a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C, por ejemplo, a aproximadamente 25 °C, para completar la reacción.

Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de nitrito de *n*-butilo o de nitrito de *tert*-butilo, la reacción produce un mol de *n*-butanol o de *tert*-butanol por cada mol de (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-diona *O*³-metil dioxima (2). Normalmente, durante el procesamiento, el pH de la mezcla de reacción se ajusta mediante un ácido (por ejemplo, mediante ácido sulfúrico o ácido clorhídrico), y el producto precipitado se filtra. El producto filtrado se lava con agua para eliminar el *n*-butanol o el *tert*-butanol residual, el alcóxido metálico sin reaccionar, las impurezas y la DMF. A continuación, el producto se seca para eliminar el agua residual para dar la (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-diona *O*³-metil dioxima (2) en forma de un sólido.

La siguiente etapa en el proceso divulgado es la reacción de la (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-diona *O*³-metil dioxima (2) con 2-haloetanol para formar la (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-diona *O*²-(2-hidroxi)etil *O*³-metil dioxima (3).



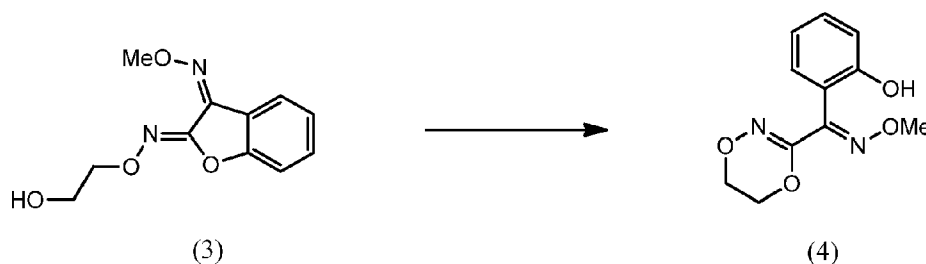
El reactivo 2-haloetanol puede incluir 2-cloroetanol, 2-bromoetanol, 2-yodoetanol o una combinación de los mismos. Por ejemplo, el 2-haloetanol puede ser 2-cloroetanol. Alternativamente, puede utilizarse óxido de etileno en lugar del 2-haloetanol en la reacción. Sin embargo, el 2-haloetanol es menos tóxico que el óxido de etileno (que es un gas a la temperatura ambiente) y puede manipularse fácilmente a gran escala.

La reacción de la (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-diona *O*³-metil dioxima (2) con 2-haloetanol para formar (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-diona *O*²-(2-hidroxi)etil *O*³-metil dioxima (3) se realiza en presencia de un disolvente. Puede utilizarse cualquier disolvente adecuado para llevar a cabo la reacción. Sin embargo, en ciertas realizaciones se utiliza un disolvente bipolar aprótico, tal como *N,N*-dimetilformamida ("DMF"), dimetilsulfóxido ("DMSO") o *N*-metil-2-pirrolidona ("NMP"), aunque no de forma limitativa. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo utilizando *N,N*-dimetilformamida ("DMF").

La reacción de la (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-diona *O*³-metil dioxima (2) con 2-haloetanol para formar la (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-diona *O*²-(2-hidroxi)etil *O*³-metil dioxima (3) puede llevarse a cabo en presencia de una base. La base puede ser un carbonato metálico, por ejemplo, carbonato de litio (Li₂CO₃), carbonato de sodio (Na₂CO₃), carbonato de potasio (K₂CO₃), carbonato de cesio (Cs₂CO₃), aunque no de forma limitativa. En una realización, la base puede ser carbonato de potasio (K₂CO₃). Cuando se utiliza carbonato de potasio como base, la reacción produce un mol de bicarbonato de potasio (KHCO₃) por cada mol de la (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-diona *O*²-(2-hidroxi)etil *O*³-metil dioxima (3) formada. La reacción se inicia normalmente mezclando (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-diona *O*³-metil dioxima (2), 2-haloetanol y la base en el disolvente a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 35 °C, por ejemplo, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C. A continuación, la mezcla de reacción puede agitarse a la temperatura de mezcla del reactivo para completar la reacción. Sin embargo, para conseguir una conversión más rápida al producto, la mezcla de reacción se calienta normalmente a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C, por ejemplo, de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 80 °C. La reacción se enfría normalmente con agua para precipitar el producto desde la solución. A continuación, el producto se recoge por filtración y se lava con agua para eliminar el disolvente (tal como DMSO), la sal (tal como bicarbonato de potasio), el 2-haloetanol sin reaccionar y la base sin reaccionar (tal como carbonato de potasio). El producto filtrado se seca posteriormente para eliminar el agua residual y dar la (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-diona *O*²-(2-hidroxi)etil *O*³-metil dioxima (3) en forma de un sólido.

La siguiente etapa en el proceso divulgado es la reacción de la (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-diona *O*²-(2-hidroxi)etil *O*³-metil oxima (3) con un ácido para formar la (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxi)fenil)metanona *O*-metil oxima

(4):



5 Una conversión selectiva de la (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-diona O^2 -(2-hidroxietyl) O^3 -metil oxima (3) en la (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima (4) requiere una catálisis ácida. Se ha descubierto inesperadamente que el tratamiento de la

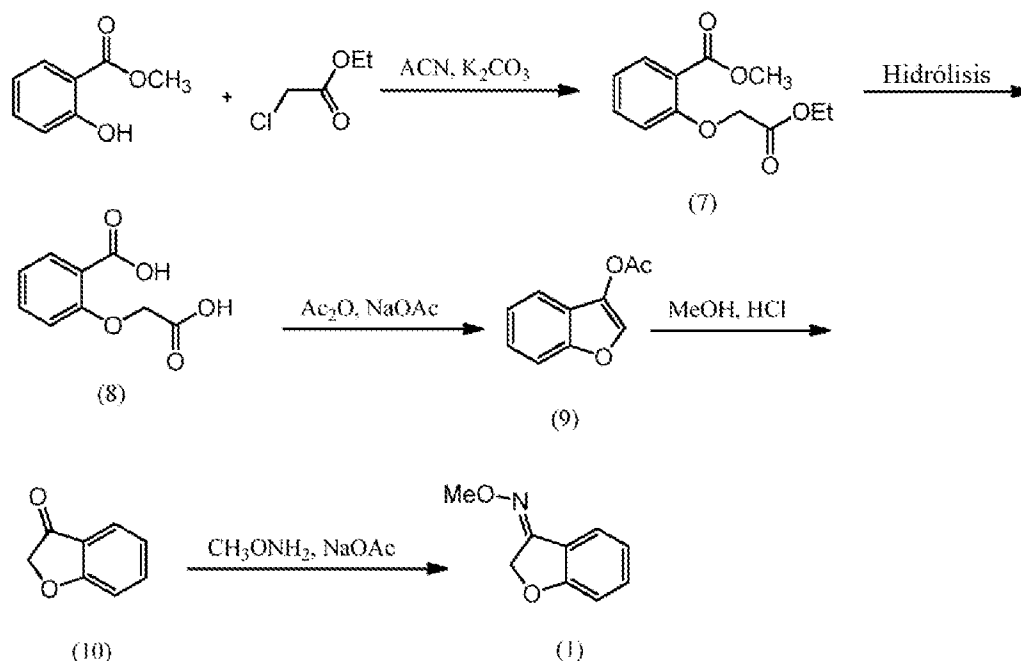
10 (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-diona O^2 -(2-hidroxietyl) O^3 -metil oxima (3) con un catalizador ácido conduce a la formación muy preferente de la (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima (4). En ciertas realizaciones se forma exclusivamente la (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima (4), sin ninguna cantidad apreciable del correspondiente isómero (Z). Puede utilizarse cualquier ácido adecuado para llevar a cabo esta transformación. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo con cloruro de hidrógeno (por ejemplo, cloruro de hidrógeno gaseoso), bromuro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico, ácido trifluoroacético o ácido acético. Utilizando ácido como catalizador, se prepara la (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima (4) con una gran pureza isomérica y un rendimiento excelente. Por ejemplo, la relación de (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima a (Z)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima puede ser superior a 85:1, 90:1, 92:1, 95:1, 98:1 o 99:1.

20 La reacción de la (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-diona O^2 -(2-hidroxietyl) O^3 -metil oxima (3) en la (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima (4) se lleva a cabo en un disolvente, que puede ser cualquier disolvente estable a la acción de un ácido. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un disolvente de éster, tal como acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo, aunque no de forma limitativa. En una realización, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de acetato de butilo. La reacción comienza normalmente poniendo en contacto una solución de la (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-diona O^2 -(2-hidroxietyl) O^3 -metil dioxima (3) con un ácido a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 25 °C, por ejemplo, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 15 °C, y manteniendo esa temperatura durante un período de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, por ejemplo, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas, hasta que se consuma la (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-diona O^2 -(2-hidroxietyl) O^3 -metil dioxima (3). Una vez completada la reacción, la mezcla se diluye normalmente con agua y el pH de la solución acuosa se ajusta a un pH > 12 con una base, por ejemplo, hidróxido de sodio. A continuación, se eliminan las impurezas orgánicas mediante extracción con un disolvente. El disolvente utilizado para la reacción también puede utilizarse para la extracción. Después de la extracción, el pH de la fase acuosa se reduce con un ácido, por ejemplo, con ácido acético, para cristalizar la (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima (4). A continuación, el producto se recoge por filtración y se lava con agua para eliminar las sales y las impurezas. El producto filtrado se seca posteriormente para eliminar el agua residual y dar la (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima (4) en forma de un sólido.

40 Una característica distintiva del proceso divulgado actualmente es que el aislamiento de la (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-diona O^3 -metil dioxima (2), la (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-diona O^2 -(2-hidroxietyl) O^3 -metil oxima (3) y la (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima (4) se implementa mediante el uso de una filtración simple y no requiere costosos y laboriosos métodos de purificación que requieren mucho tiempo, tales como recristalización o cromatografía. Además, el aislamiento de la (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-diona O^3 -metil dioxima (2), la (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-diona O^2 -(2-hidroxietyl) O^3 -metil oxima (3) y la (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima (4) tiene lugar a una temperatura de 0 °C o superior, y no requiere condiciones criogénicas de baja temperatura. Es destacable que la pureza de la (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima (4) aislada es del 99 % o superior en ciertas realizaciones. Por lo tanto, debido a su eficacia, comodidad y bajo coste, el proceso mejorado divulgado de preparación de la (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima (4) es particularmente valioso para aplicaciones industriales.

Los métodos de síntesis de la benzofuran-3(2H)-ona O -metil oxima (1) son conocidos en la técnica. Por ejemplo, la benzofuran-3(2H)-ona O -metil oxima (1) puede prepararse como se ilustra en el esquema 1.

55 Esquema I



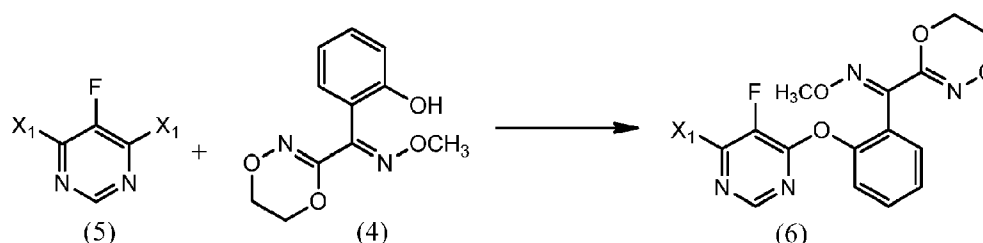
De acuerdo con el Esquema 1, el salicilato de metilo reacciona con cloroacetato de etilo en presencia de carbonato de potasio para dar el 2-(2-etoxi-2-oxoetoxi)benzoato de metilo (7). La hidrólisis del 2-(2-etoxi-2-oxoetoxi)benzoato de metilo (7) seguida de una ciclación consecutiva del ácido 2-(carboximetoxi)benzoico (8) con anhídrido acético en presencia de acetato de sodio da el acetato de benzofuran-3-ilo (9), que se convierte en benzofuran-3(2*H*)-ona (10) por metanolisis. El tratamiento de la benzofuran-3(2*H*)-ona (9) con *O*-metilhidroxilamina y acetato de sodio da lugar a la benzofuran-3(2*H*)-ona *O*-metil oxima (1).

Como se ha establecido anteriormente, la funcionalidad oxima de la (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (4) comparte la misma configuración que la funcionalidad oxima de la fluoxastrobina. Este intermedio puede utilizarse para preparar fluoxastrobina como se describe a continuación.

De acuerdo con una realización, el proceso divulgado para preparar la (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (4) comprende además métodos para preparar fluoxastrobina a partir de la (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (4).

Por ejemplo, la divulgación incluye un método para preparar fluoxastrobina que comprende:

(iv) hacer reaccionar una 4,6-di-halo-5-fluoro-pirimidina (5), en donde X_1 es halógeno, con la (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (4), opcionalmente en presencia de un primer disolvente y opcionalmente en presencia de una base, para formar una (*E*)-(2-((6-halo-5-fluoropirimidin-4-il)oxi)fenil)(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)metanona *O*-metil oxima (6):

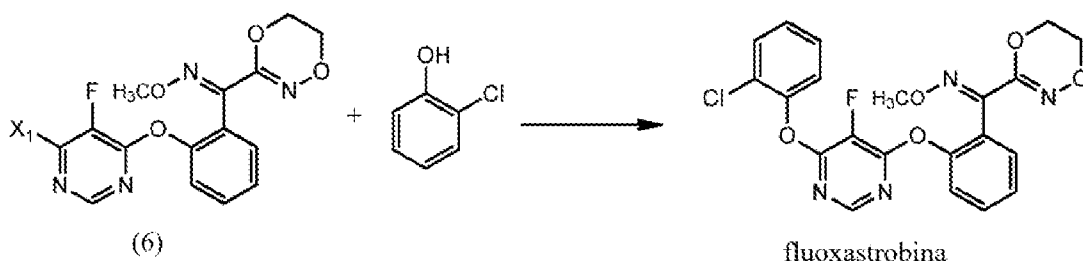


La etapa de hacer reaccionar una 4,6-di-halo-5-fluoro-pirimidina (5), en donde cada X_1 es halógeno, con la (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (4) puede llevarse a cabo en presencia de una amina terciaria, por ejemplo, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano ("DABCO"), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno ("DBN") o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno ("DBU"), y por ejemplo, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano ("DABCO").

En una realización, una cantidad de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano puede ser de aproximadamente 0,02 moles a aproximadamente 0,4 moles por mol de la (*E*)-(2-((6-halo-5-fluoropirimidin-4-il)oxi)fenil)(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)metanona *O*-metil oxima (4).

En otra realización, la cantidad de 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano es de aproximadamente 0,02 moles a aproximadamente 0,2 moles por mol de la (*E*)-(2-((6-halo-5-fluoropirimidin-4-il)oxi)fenil)(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)metanona *O*-metil oxima (4).

- 5 (v) La etapa (iv) está seguida por la reacción de la (*E*)-(2-((6-halo-5-fluoropirimidin-4-il)oxi)fenil)(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)metanona *O*-metil oxima (6) con 2-clorofenol, opcionalmente en presencia de un segundo disolvente y opcionalmente en presencia de una base, para formar fluoxastrobina:



- 10 El primer y segundo disolvente pueden ser iguales o diferentes.

Las etapas (iv) y (v) del proceso de preparación de fluoxastrobina pueden llevarse a cabo como un proceso en un mismo recipiente, es decir, sin aislamiento ni purificación del intermedio (6). Cuando las etapas (iv) y (v) se llevan a cabo como un proceso en un mismo recipiente, el primer y el segundo disolvente son el mismo.

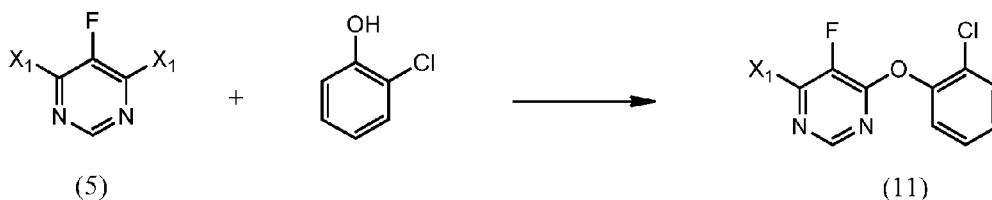
- 15 En la etapa de hacer reaccionar una 4,6-di-halo-5-fluoro-pirimidina (5), en donde X_1 es halógeno, con la (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (4), una cantidad de la 4,6-di-halo-5-fluoro-pirimidina (5) puede ser de aproximadamente 1 mol a aproximadamente 4 moles por mol de la (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (4).

- 20 En el etapa de hacer reaccionar la (*E*)-(2-((6-halo-5-fluoropirimidin-4-il)oxi)fenil)(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)metanona *O*-metil oxima (6) con 2-clorofenol, una cantidad de 2-clorofenol puede ser de aproximadamente 0,8 moles a aproximadamente 4 moles por mol de la (*E*)-(2-((6-halo-5-fluoropirimidin-4-il)oxi)fenil)(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)metanona *O*-metil oxima (6).

- 25 En el proceso de preparación de la fluoxastrobina, la etapa de hacer reaccionar una 4,6-di-halo-5-fluoro-pirimidina (5), en donde X_1 es halógeno, con la (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (6) puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, por ejemplo, de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C. El tiempo de reacción puede variar de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 10 horas, por ejemplo, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 6 horas.

- 30 Alternativamente, la fluoxastrobina puede prepararse a partir de la (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (4) mediante

- 35 (iv) hacer reaccionar una 4,6-di-halo-5-fluoro-pirimidina (5), en donde X_1 es halógeno, con 2-clorofenol, opcionalmente en presencia de un disolvente y opcionalmente en presencia de una base, para formar una 4-halo-6-(2-clorofenoxi)-5-fluoropirimidina (11):

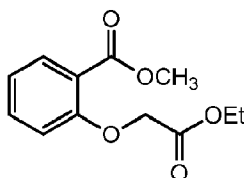


- 40 (v) y hacer reaccionar la 4-halo-6-(2-clorofenoxi)-5-fluoropirimidina (11) con la (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (4), opcionalmente en presencia de un disolvente y opcionalmente en presencia de una base, para formar fluoxastrobina:

Esta invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que son ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes.

Ejemplos

5 2-(2-Etoxi-2-oxoetoxi)benzoato de metilo (7)



(7)

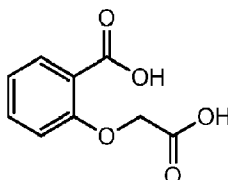
10 A una solución de salicilato de etilo (500 g, 3,288 mol) y K_2CO_3 (500 g, 1,1 eq.) en DMF (2,0 l) se añade cloroacetato de etilo (441,4 g, 1,1 eq.) mientras se mantiene la temperatura por debajo de 30 °C. La mezcla de reacción se calienta a 60-65 °C durante 18 horas. Cuando se completa la reacción, la mezcla se enfría a 20-30 °C y se filtra. El sólido recogido se lava con DMF (2 x 500 ml) y se seca haciendo pasar aire durante 15-30 min. Las aguas madres combinadas se concentran a 60-65 °C a vacío, y el residuo se mantiene de nuevo a vacío a 60-65 °C durante 30-60 min para proporcionar el 2-(2-etoxi-2-oxoetoxi)benzoato de metilo (7) como producto en bruto (783 g, 100 %) que se lleva a la etapa siguiente sin purificación adicional.

IR (cm^{-1}) 2985,71 m, 1725,89 f, 1598,81 f, 1489,10 f, 1448,49 f, 1378,78 m, 1300,25 m, 1250,90 m, 1193,64 f, 1136,53 d, 1088,35 f, 959,50 d, 834,93 d, 756,49 f, 706,30 d, 658,81 d.

20 RMN- 1H (400 MHz; $CDCl_3$) δ 1,306-1,271 (t, $J = 3,2$ Hz, 3H), 3,906 (s, 3H), 4,292-4,238 (c, 2H), 4,713 (s, 2H), 6,897-6,877 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,068-7,028 (m, 1H), 7,464-7,420 (m, 1H), 7,844-7,820 (dd, 1H, $J = 8$ Hz).

Pureza por HPLC: 99 %.

25 Ácido 2-(carboximetoxi)benzoico (8)



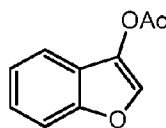
(8)

30 A una solución de NaOH (394,5 g, 3,0 eq.) en H_2O (3,12 l) se añade el 2-(2-etoxi-2-oxoetoxi)benzoato (7) (783 g, 3,286 mol) mientras se mantiene la temperatura a 15-25 °C. La mezcla de reacción se agita y se calienta a 40 °C durante 2 horas. Cuando se completa la reacción, la mezcla se diluye con H_2O (295,5 g, 5 eq.) y el pH se ajusta a 2-3 utilizando H_2SO_4 concentrado (578 g, 1,76 eq.) mientras se mantiene la temperatura a 15-25 °C. La mezcla resultante se agita a 15-25 °C durante 2 horas. El producto se recoge por filtración y se lava con H_2O (2 x 1,57 l). El producto se seca haciendo pasar aire a 20-30 °C durante 60 min, y posteriormente se seca con aire a 70-85 °C hasta que el contenido de humedad es como máximo del 1,0 % p/p, para dar el ácido 2-(carboximetoxi)benzoico (8) (548 g, 85 %) en forma de un sólido.

IR (KBr) (cm^{-1}) 3467,78 d, 3178,72 m, 2756,30 d, 1743,43 f, 1678,65 f, 1367,36 f, 1236,72 f, 1056,69 f.

40 RMN- 1H (400 MHz; $DMSO-d_6$) δ 4,734 (s, 2H), 6,975-6,954 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,008-6,954 (m, 1H), 7,457-7,413 (m, 1H), 7,633-7,610 (m, $J = 1,6$ Hz, 1H), 12,791 (s a, 2H). EM (EI) m/z: 195,2 (M-1); EM (EI) (m/z): 195,2 (M-1), 137,2, 117,97. Pureza por HPLC: 98 %.

45 Acetato de benzofuran-3-ilo (9)



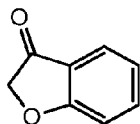
(9)

5 El ácido 2-(carboximetoxi)benzoico (8) (548 g, 2,793 mol) se añade a anhídrido acético (1778 g, 6,23 eq.) con agitación a 20-30 °C. Se añade piridina (22,11 g, 0,1 eq.) y la mezcla se calienta a reflujo (130-140 °C) durante 20 horas. Cuando se completa la reacción, la mezcla se enfría a 50-60 °C y se concentra mediante destilación a vacío. Una vez completada la destilación, el residuo se mantiene a vacío a 50-60 °C durante 30 min para dar el acetato de benzofuran-3-ilo en bruto (9) (492 g, 100 % de rendimiento) que se lleva a la etapa siguiente sin purificación adicional.

10 IR (cm⁻¹) 3060,43 d, 1759,45 f, 1577,24 f, 1449,18 f, 1361,45 f, 1179,20 f, 1090,38 f, 890,75, 742,41.

RMN-¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 2,384 (s, 3H), 7,332-7,292 (dd, 1H), 7,411-7,37 (dd, 1H), 7,62-7,576 (dd, *J* = 9 Hz, 2H), 8,2 (s, 1H). CG-EM (EI) m/z: 176. Pureza por HPLC: 99 %.

15 Benzofuran-3(2*H*)-ona (10)



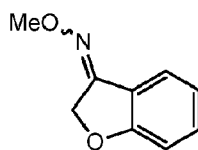
(10)

20 A una solución de acetato de benzofuran-3-ilo (9) (492 g, 2,792 mol) en metanol (1915 ml) a 20-30 °C se añade una solución de H₂SO₄ (98 %, 346,6 g, 1,24 eq.) en agua H₂O (2266 g, 45 eq.). La mezcla resultante se calienta a reflujo (65-70 °C) durante 3 horas. Cuando se completa la reacción, la mezcla se enfría a 5-10 °C y se mantiene a esa temperatura durante 1 h para permitir la precipitación del producto. El producto se recoge por filtración y se lava con H₂O (3 × 1644 ml) a 20-30 °C. El producto recogido se seca a continuación a vacío a 20-30 °C para dar benzofuran-3-ona (307 g, 82 %) en forma de un sólido.

25 IR (cm⁻¹) 2935,34, 1725,66, 1468,50, 1193,97.

RMN-¹H (400 MHz; DMSO) δ 4,807 (s, 2H), 7,176-7,138 (t, 1H), 7,303-7,283 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,657-7,635 (m, 1H), 7,748-7,705 (m, 1H). CG-EM (EI) m/z: 134,13. P.F.: 101-103 °C. Pureza por HPLC: 95 %.

30 Benzofuran-3(2*H*)-ona *O*-metil oxima (1)



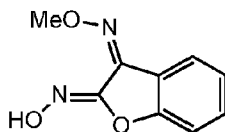
(1)

35 A una mezcla de benzofuran-3-ona (307 g, 2,288 mol), clorhidrato de *O*-metil-hidroxilamina (210,57 g, 1,1 eq.) y a acetato de sodio (206,82 g, 1,1 eq.) en diclorometano (1700 g, 1282 ml) se añade lentamente ácido acético (128,17 g, 0,93 eq.) mientras se mantiene la temperatura a 20-30 °C. Tras la adición, el lote se calienta a reflujo (40-45 °C) durante 3 horas. Cuando se completa la reacción, la mezcla se enfría a 20-30 °C. Se añade H₂O (1538 ml) y la mezcla resultante se agita a 20-30 °C durante 10-15 min. Cuando la mezcla se asienta, se separan las fases y se lava la capa orgánica con H₂O (1538 ml). La fase orgánica se concentra a vacío a 20-40 °C. Una vez completada la destilación, el residuo se mantiene a vacío durante 60 min a 40-45 °C para dar la benzofuran-3(2*H*)-ona *O*-metil oxima (1) en bruto como una mezcla de isómeros (355 g, 95 %) que se lleva a la etapa siguiente sin purificación adicional.

40 IR (cm⁻¹) 3070,02, 2898,40, 1604,89 f, 1398,80 f, 1537,36, 1465,17, 1041,49, 985,45 f, 747,70 f, 628,55 f, 554,54 f.

45 RMN-¹H (400 MHz; CDCl₃) δ 3,990 (s, 3H), 5,081 (s, 2H), 6,997-6,931 (m, 1H), 7,354-7,311 (m, 1H), 7,610-7,589 (m, *J* = 7,8 Hz, 1H). EM (EI) m/z: 164 (M+1); EM (EI) m/z: 164 (M+1); 132,9. P.F.: 35-37 °C. Pureza por HPLC: 99 %.

(2Z,3Z)-benzofuran-2,3-diona *O*³-metil dioxima (2)



(2)

5 A una solución de metóxido de sodio (176,36 g, 1,5 eq.) en DMF (2960 ml) se añade lentamente nitrito de n-butilo (274,42 g, 1,1 eq.) mientras se mantiene la temperatura a 0-5 °C. Una vez completada la adición, la mezcla se agita a 0-5 °C durante 10-15 min. A la mezcla de reacción se añade lentamente una solución de la benzofuran-3(2*H*)-ona *O*-metil oxima (1) (355 g, 2177 mol) en DMF (355 ml) mientras se mantiene la temperatura a 0-5 °C. La mezcla
10 resultante se agita a 0-5 °C durante 30 min. La mezcla se calienta a 20-30 °C, se agita durante 4 h hasta que se completa la reacción y, a continuación, se enfría a 0-10 °C. Se añade H₂O (7105 ml) muy lentamente a 0-10 °C para inactivar la reacción. El pH de la mezcla se ajusta a pH 1-2 utilizando H₂SO₄ acuoso al 50 % (665,76 g, 1,56 eq.) mientras se mantiene la temperatura a 0-5 °C. A continuación, la mezcla se agita a 5-10 °C durante 30 min. El producto se recoge por filtración, se lava con H₂O (4 × 1420 ml) a 30 °C y se seca a vacío a 60-70 °C para dar la (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-diona *O*³-metildioxima (2) en forma de un sólido (310 g, 74 %).

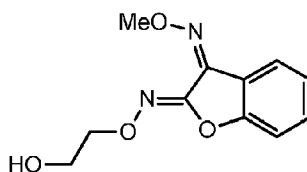
15

IR (cm⁻¹) 3243,39 f, 3109,24 m, 2935,39 m, 2830,17 m, 1599,15 f.

RMN-¹H (400 MHz; CDCl₃) δ 4,112 (s, 3H), 7,259-7,221 (m, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,347-7,327 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,605-7,563 (m, 1H), 8,043-8,022 (m, *J* = 7,6 Hz, 1H), 11,351 (s, 1H). EM (EI) *m/z*: 193,1 (M+1); EM (EI) (*m/z*): 193,1 (M+1), 195,3, 175,9, 162,1, 149,2. P.F.: 180-182 °C. Pureza por HPLC: 95 %.

20

(2Z,3Z)-Benzofuran-2,3-diona *O*²-(2-hidroxietil) *O*³-metil dioxima (3)



(3)

25

Se calienta una mezcla de (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-diona *O*³-metil dioxima (2) (310 g, 1,611 mol), DMSO (930 ml), 2-cloroetanol (155,92 g, 1,2 eq.) y carbonato de potasio (311,28 g, 1,4 eq.) a 75-80 °C durante 12 h hasta que se complete la reacción. La mezcla de reacción se enfría a 20-30 °C. La mezcla se vierte cuidadosamente en H₂O (3718 ml) mientras se mantiene la temperatura a 10-35 °C. Una vez completada la adición, la mezcla resultante se
30 agita a 10-20 °C durante 45-60 min. El producto precipitado se recoge por filtración y se lava con agua (2 × 1240 ml). El producto recogido se seca a vacío en el filtro durante 1-2 h para dar la (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-diona *O*²-(2-hidroxietil) *O*³-metil dioxima (3) (323,5 g, 85 %) en forma de un sólido.

30

IR (cm⁻¹, KBr) 3434,29 f, 3078,21 d, 2939,71 f, 2819,94 d, 1594,86 f, 1456,72 f, 1345,45 m, 1301,57 d, 1064,99 f, 933,28 d, 868,16 d.

35

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,126-2,140 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,974-3,980 (m, 2H), 4,220 (s, 3H), 4,379-4,389 (m, 2H), 7,162-7,196 (m, 2H), 7,448-7,487 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8,056-8,076 (d, *J* = 8 Hz, 1H).

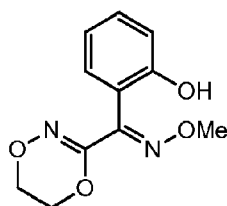
RMN-¹³C (CDCl₃, 400 MHz) δ 59,534 (-CH₂-), 64,342, 77,543, 111,742, 118,106, 124,788, 128,187, 134,436, 142,573, 147,753, 157,036.

40

EM (EI) *m/z* 236,8 (M+1); EM2 (EI) *m/z* 237, 193,1, 162,0, 144,0 130,1, 119,1, 104,1, 90,0, 65,2. HPLC (% del área): 86 %. P.F. = 89-91 °C.

45

(*E*)-(5,6-Dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (4)

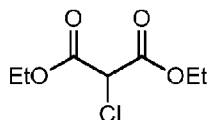


(4)

A acetato de butilo (1100 ml) enfriado a 0-15 °C se añade HCl seco (299,89 g, 6,0 eq.) durante 60 min. Se añade la (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-diona O²-(2-hidroxietil) O³-metil dioxima (3) (323,5 g, 1,369 mol) y se agita la mezcla a 0 °C durante 4 horas. Cuando se completa la reacción, el sistema se purga con nitrógeno durante 30 min y se diluye con H₂O (970,57 ml). El pH de la mezcla de reacción se ajusta a un pH >12 con una solución al 11,13 % de hidróxido de sodio acuoso (2461 g, 5,0 eq.) mientras se mantiene la temperatura a 10-15 °C. La mezcla de reacción se agita durante 15 min y se separan las fases. La capa acuosa rica en producto se lava con acetato de butilo (2 × 1470 ml) y el pH de la capa acuosa se ajusta a pH 5-5,5 utilizando ácido acético acuoso al 50 % (323,5 g, 1,96 eq.). La mezcla resultante se enfría a 0 °C y se agita durante 30 minutos para cristalizar el producto. El producto se recoge por filtración, se lava con H₂O (647 ml) y se seca a vacío a 40 °C para dar la (E)-5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-yl(2-hidroxifenil)metanona O-metil oxima (4) en forma de un sólido cristalino (210 g, 65 %).

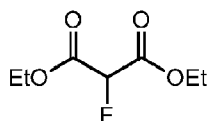
RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,960 (s, 3H), 4,149-4,169 (t, J = 4 Hz, 2H), 4,411-4,431 (t, J = 4 Hz, 2H), 6,844-6,907 (m, 4H), 7,270-7,313 (m, 1H), 7,367-7,390 (dd, J = 1,2 Hz, J = 1,6 Hz, 1H). HPLC (% del área): 99 %. P.F. = 110-114 °C.

2-Cloromalonato de dietilo



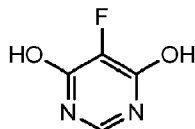
La preparación del 2-cloromalonato de dietilo puede realizarse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante el método de Babu, G.R. *et al.* (Der Pharma Chemica (2011) 3 (6): 437-442). Se añade cloruro de sulfurilo a malonato de dietilo a 60 °C. La relación molar entre el cloruro de sulfurilo y el malonato de dietilo es de aproximadamente 1,2:1. Los gases de HCl y SO₂ generados se purgan al depurador a medida que se forman. La mezcla se agita durante 6 h a 60 °C y se concentra a presión reducida para dar 2-cloromalonato de dietilo como residuo, que se lleva a la etapa siguiente sin purificación adicional.

2-Fluoromalonato de dietilo



Se añade 2-cloromalonato de dietilo a la mezcla de fluorhidrato de trietilamonio y trietilamina a 80-90 °C con agitación. Se utiliza un exceso molar de fluorhidrato de trietilamonio y trietilamina respecto al 2-cloromalonato de dietilo. La mezcla resultante se agita a 100 °C durante 18 horas. La mezcla se enfría y se diluye con agua. El producto se extrae con xileno. Las fases se separan y la fase orgánica se concentra para dar 2-fluoromalonato de dietilo como residuo, que se lleva a la etapa siguiente sin purificación adicional.

5-Fluoropirimidin-4,6-diol



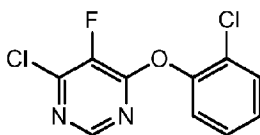
Se añade una solución de 2-fluoromalonato de dietilo en formamida a una solución que contiene un exceso molar de metilato de sodio en metanol calentada a 65 °C durante más de 4 horas. Cuando se completa la reacción, se añade agua. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico para precipitar el producto. El producto se recoge por filtración, se lava con agua y se seca completamente para dar 5-fluoropirimidin-4,6-diol (75 %) en forma de un sólido.

4,6-Dicloro-5-fluoropirimidina



- 5 Se suspende 5-fluoropirimidina-4,6-diol en un exceso de oxiclورو de fósforo y se calienta la mezcla con agitación a 85 °C durante 4 horas hasta que cese la producción de cloruro de hidrógeno. A esta mezcla se añade tricloruro de fósforo a lo largo de 15 min, seguido de una carga equimolar de cloro gaseoso a lo largo de 1-2 horas. La mezcla se calienta a 105-108 °C y se agita hasta que cesa la producción de gases residuales de escape. La mezcla se concentra hasta un residuo para eliminar el exceso de POCl₃ a una presión de 15-20 kPa (150-200 mbar). A continuación, el residuo se destila a 50 Pa (0,5 mbar) de presión a aproximadamente 40 °C para dar 4,6-dicloro-5-fluoropirimidina (82 %) en forma de un líquido.

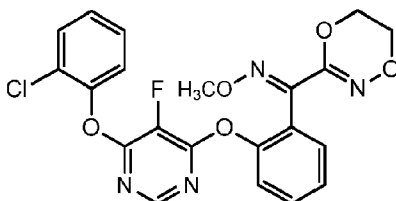
4-Cloro-6-(2-clorofenoxi)-5-fluoropirimidina (11)



(11)

- 15 A una mezcla agitada de metil isobutil cetona (MIBK) (5000 l), carbonato de potasio (1150 kg, 1,3 eq.) y DCFP (1067 kg, 6,39 kmol) calentada a 65 °C se añade 2-clorofenol (825 kg, 1,003 eq.) durante 2 horas. Durante la adición, la temperatura de la mezcla de reacción aumenta hasta 78 °C. Se continúa agitando a 78 °C durante 4 horas. Cuando se completa la reacción, se añade agua (4000 l) a la mezcla caliente para disolver las sales formadas. Una vez asentadas y separadas las fases, la fase salina inferior se transfiere al pretratamiento de aguas residuales mediante una hidrólisis a presión. El resto de la 4-cloro-6-(2-clorofenoxi)-5-fluoropirimidina (11) en MIBK se transfiere a un tanque de almacenamiento para su uso en la etapa final.

25 Fluoxastrobina



- 30 Se añade una solución de la (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (4) (800 kg, 3,38 kmol) y DABCO (16 kg, 0,142 kmol, 0,042 eq.) en agua (650 kg) a una solución de 4-cloro-6-(2-clorofenoxi)-5-fluoropirimidina (11) en MIBK (3176 kg, aprox. 28 % en peso, 3,43 kmol, 1,015 eq.). A esta mezcla se añade carbonato de potasio (625 kg, 1,34 eq.). La mezcla se calienta a 70 °C durante 3 horas. Se añade agua (aprox. 2500 kg) a la mezcla caliente para disolver todas las sales formadas. Las fases se sedimentan y se separan. La fase salina inferior se transfiere al pretratamiento de aguas residuales mediante una hidrólisis a presión. La fase orgánica del producto se destila hasta aproximadamente 1/3 de su volumen original. La mezcla se enfría a 20 °C. Se añade metanol para precipitar el producto. La suspensión se enfría a 5 °C, se filtra, se lava con metanol y se seca para dar fluoxastrobina (1430 kg, 92 % en 2 etapas).

- 40 IR (cm⁻¹, KBr) 3072,99 d, 2981,58 d, 2936,76 f, 2819,79 d, 2502,01 d, 1601,14 f, 1572,37 f, 1447,88 f, 1305,43 m, 1268,11 m, 1217,15 m, 1191,21 m, 1092,60 m, 1049,05 m, 1001,26 d, 910,25 d, 762,81 d.

- 45 RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,846 (s, 3H), 4,170-4,160 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 4,464-4,484 (t, *J* = 4 Hz, 2H), 7,261-7,295 (m, 2H), 7,322-7,409 (2, 4H), 8,069 (s, 1H). RMN-¹³C (CDCl₃, 400 MHz) δ 63,103, 64,153, 64,550, 122,659, 123,259, 123,823, 125,712, 127,150, 127,397, 128,094, 130,511, 130,679, 130,776, 131,473, 134,138, 146,004, 148,166, 148,943, 150,354, 150,478, 151,819, 157,395, 157,466, 157,783, 157,854.

EM (EI) m/z 459,1 (M+1); EM2 (EI) m/z 427,1, 383,0, 366,9, 342,1, 306,2, 246,0, 231,1, 188,0. HPLC (% del área): 99,40 %. P.F. = 108-112 °C.

La presente divulgación pretende incluir todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C .

5 Como se utilizan en el presente documento, las formas singulares "un", "uno/una", y "el/la" pretenden incluir también las formas en plural, incluyendo "al menos uno/a", salvo que el contexto indique claramente lo contrario. "O" significa "y/o". Como se utilizan en el presente documento, el término "y/o" incluye todas y cada una de las combinaciones de uno o más de los elementos enumerados asociados. Se entenderá adicionalmente que las expresiones "comprende" 10 y/o "que comprende", o "incluye" y/o "que incluye", cuando se utilizan en esta memoria descriptiva, especifican la presencia de características, regiones, números enteros, etapas, operaciones, elementos y/o componentes declarados, pero no excluyen la presencia ni la adición de otra u otras características, regiones, números enteros, etapas, operaciones, elementos, componentes y/o grupos de los mismos.

15 Los términos "un" y "uno/a" no indican una limitación de cantidad, sino que más bien designan la presencia de al menos uno de los elementos a los que se hace referencia. El término "o" significa "y/o". La expresión de transición abierta "que comprende" engloba la expresión de transición intermedia "que consiste esencialmente en" y la expresión cerrada "que consiste en". La enumeración de intervalos de valores está destinada simplemente a servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor individual que se encuentre dentro del intervalo, salvo 20 que se indique lo contrario en el presente documento. Los valores extremos de todos los intervalos se incluyen dentro del intervalo y pueden combinarse independientemente. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en un orden adecuado salvo que se indique lo contrario en el presente documento o que de otro modo el contexto lo contradiga claramente. Salvo que se definan de otro modo, los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la 25 técnica a la que pertenece esta invención.

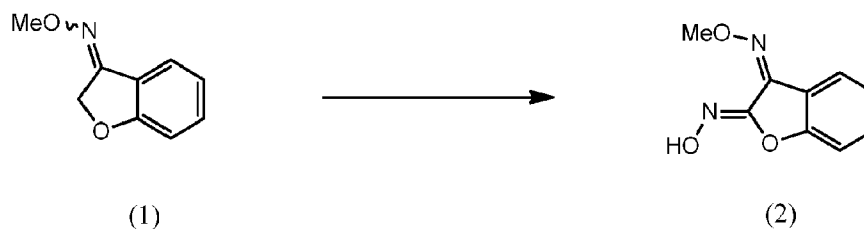
Como se utiliza en el presente documento, el término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

30 Salvo que se definan de otro modo, todos los términos (incluyendo los términos técnicos y científicos) utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la materia a la que pertenece esta divulgación.

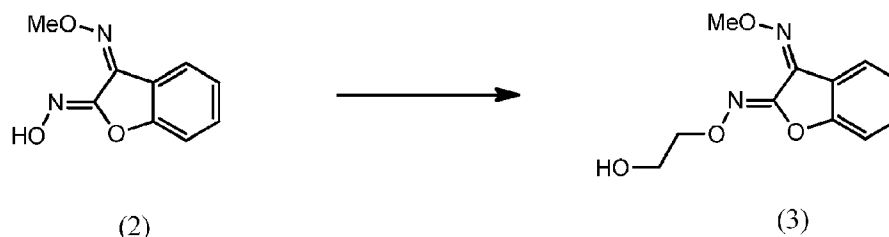
REIVINDICACIONES

1. Un proceso de preparación de (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima, que comprende:

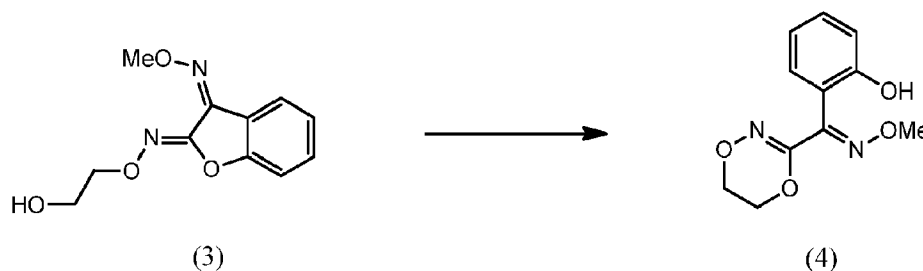
- (i) hacer reaccionar la benzofuran-3(2*H*)-ona *O*-metil oxima (1) con al menos un nitrito seleccionado entre nitrito de *n*-butilo y nitrito de *tert*-butilo, en presencia de un alcóxido metálico y un disolvente bipolar aprótico que es *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, *N*-metil-2-pirrolidona o una combinación de los mismos, para formar una composición donde predomina un isómero y la (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-diona *O*^β-metil dioxima (2) es el isómero predominante;



- (ii) hacer reaccionar la (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-diona *O*^β-metil dioxima (2) con 2-haloetanol para formar (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-diona *O*^α-(2-hidroxi)etil *O*^β-metil dioxima (3); y

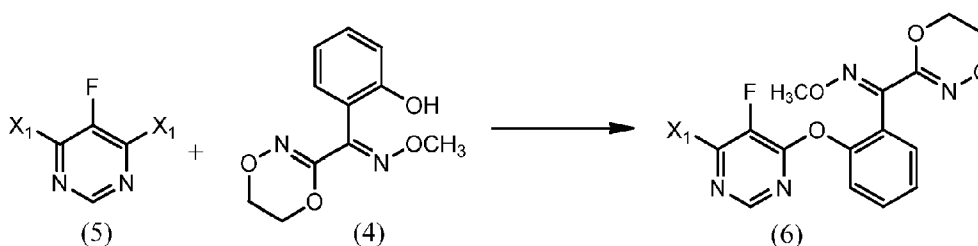


- (iii) hacer reaccionar la (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-diona *O*^α-(2-hidroxi)etil *O*^β-metil dioxima (3) con un ácido para formar (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (4);



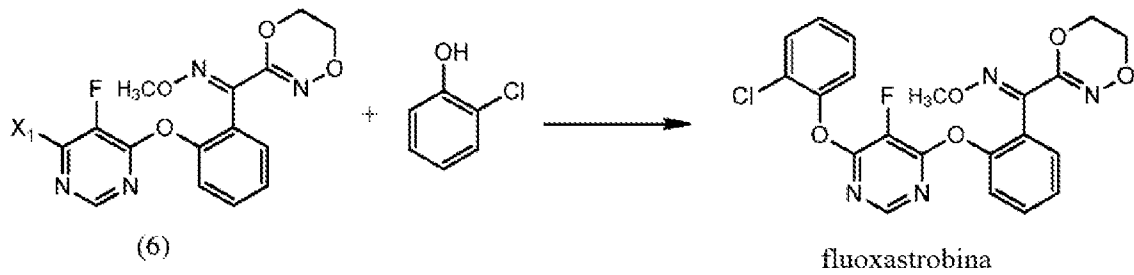
2. El proceso de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente:

- (iv) hacer reaccionar una 4,6-di-halo-5-fluoro-pirimidina (5), en donde X₁ son cada uno halógeno, con la (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (4), para formar una (*E*)-2-((6-halo-5-fluoropirimidin-4-il)oxi)fenil(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)metanona *O*-metil oxima (6):



3. El proceso de la reivindicación 2, que comprende adicionalmente:

- (v) hacer reaccionar la (*E*)-2-((6-halo-5-fluoropirimidin-4-il)oxi)fenil(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)metanona *O*-metil oxima (6) con 2-clorofenol, para formar fluoxastrobina:



4. El proceso de la reivindicación 1, en donde el ácido es cloruro de hidrógeno.

5. El proceso de la reivindicación 1, en donde el alcóxido metálico es alcóxido de sodio, alcóxido de potasio o una combinación de los mismos.

6. El proceso de la reivindicación 1, en donde la (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-diona O^3 -metil dioxima (2), la (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-diona O^2 -(2-hidroxi)etil O^3 -metil oxima (3) y la (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima (4) se aíslan, y el aislamiento de la (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-diona O^3 -metil dioxima (2), la (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-diona O^2 -(2-hidroxi)etil O^3 -metil dioxima (3) y la (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima (4) no comprende recristalización ni cromatografía, y en donde la pureza de la (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima (4) aislada es del 99 % o superior.

7. El proceso de la reivindicación 1, en donde el aislamiento de la (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-diona O^3 -metil dioxima (2), la (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-diona O^2 -(2-hidroxi)etil O^3 -metil oxima (3) y la (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima (4) tiene lugar a una temperatura de 0 °C o superior.

8. El proceso de la reivindicación 3, en donde la etapa (iv) se realiza en presencia de una base y un primer disolvente; la etapa (v) se realiza en presencia de una base y un segundo disolvente; y las etapas (iv) a (v) se llevan a cabo como un proceso en un mismo recipiente, y el primer y el segundo disolvente son el mismo.

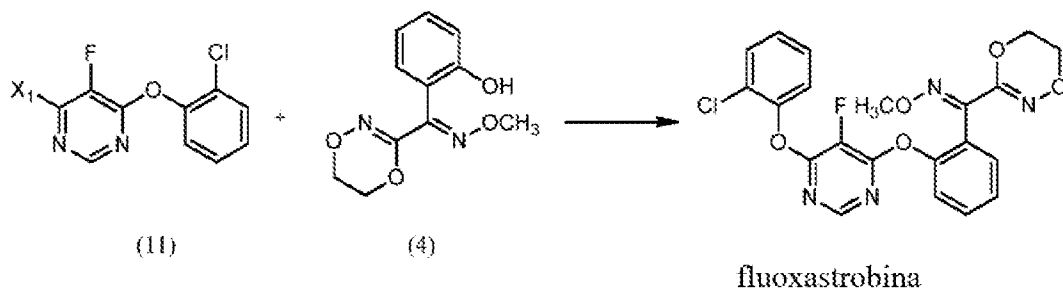
9. El proceso de la reivindicación 1, en donde la reacción de la (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-diona O^3 -metil dioxima (2) con 2-haloetanol tiene lugar en presencia de un disolvente bipolar aprótico.

10. El proceso de la reivindicación 9, en donde el disolvente bipolar aprótico es N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona o una combinación de los mismos.

11. El proceso de la reivindicación 1, en donde un contenido de la (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-diona O^3 -metil dioxima (2) en una mezcla de isómeros (3E) y (3Z) es del 94 % al 98 %.

12. El proceso de la reivindicación 1, en donde la reacción de la (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-diona O^2 -(2-hidroxi)etil O^3 -metil dioxima (3) con un ácido se lleva a cabo en un disolvente de éster, en donde el disolvente de éster es acetato de n-butilo.

13. El proceso de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente: (v) hacer reaccionar la 4-halo-6-(2-clorofenoxi)-5-fluoropirimidina (11) con la (E)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona O -metil oxima (4), para formar fluoxastrobina:



14. El proceso de la reivindicación 2 o la reivindicación 13, en donde X_1 es cloro.

15. El proceso de la reivindicación 2, o de la reivindicación 14 como dependiente de la reivindicación 2, en donde la

reacción de la 4,6-di-halo-5-fluoro-pirimidina (5) con la (*E*)-(5,6-dihidro-1,4,2-dioxazin-3-il)(2-hidroxifenil)metanona *O*-metil oxima (4) se lleva a cabo en presencia de una amina terciaria que es 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.

5 16. El proceso de la reivindicación 8, o el proceso de cualquiera de las reivindicaciones 13 y 14, en donde la etapa (v) se realiza en presencia de un disolvente y una base, en donde:

el disolvente es un disolvente de cetona; y/o
la base es un carbonato metálico.

10 17. El proceso de la reivindicación 16, en donde:

el disolvente es metil isobutil cetona (MIBK); y/o
la base es carbonato de sodio o carbonato de potasio.