



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 123210

(13) C2

(51) МПК

C07D 307/82 (2006.01)

C07D 273/01 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

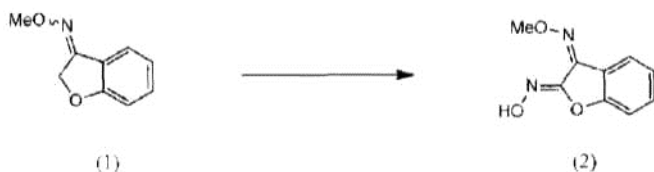
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(21)** Номер заявки: **а 2017 13048****(22)** Дата подання заявки: **10.05.2016****(24)** Дата, з якої є чинними
права інтелектуальної
власності: **04.03.2021****(31)** Номер попередньої
заявки відповідно до
Парижської конвенції: **62/168,196****(32)** Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Парижської конвенції: **29.05.2015****(33)** Код держави-учасниці
Парижської конвенції,
до якої подано
попередню заявку: **US****(41)** Публікація відомостей
про заявку: **25.06.2018, Бюл.№ 12****(46)** Публікація відомостей
про державну
реєстрацію: **03.03.2021, Бюл.№ 9****(86)** Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ **PCT/IB2016/000871,
10.05.2016****(72)** Винахідник(и):

Прасад Вік (US),
Гібб Кемерон (US),
Ларсон Крістофер Лінн (US),
Срікантх А. Саї (IN),
Павар Дживан Дханрадж (IN),
Балакрішнан Санкар (IN),
Равікумар К. Н. (IN),
Мане Авінаш Шешаро (IN),
Сатіш Саджи (IN),
Рао Сампадарао Ананда (IN)

(73) Володілець (володільці):
АРИСТА ЛАЙФСАЙЕНС КОРПОРЕЙШН,
38th Floor, St. Luke's Tower, 8-1, Akashi-cho,
Chuo-ku, Tokyo, 104-6591, Japan (JP)**(74)** Представник:
**Кузьменко Сергій Юрійович, реєстр.
№283****(56)** Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:
EP 0846691 A1, 10.06.1998
WO 2015/006203 A1, 15.01.2015
WO 2006/021368 A1, 02.03.2006**(54) ПОЛІПШЕНИЙ СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ О-МЕТИЛОКСИМУ (Е)-(5,6-ДИГІДРО-1,4,2-ДІОКСАЗИН-3-ІЛ)(2-ГІДРОКСИФЕНІЛ)МЕТАНОНУ****(57) Реферат:**

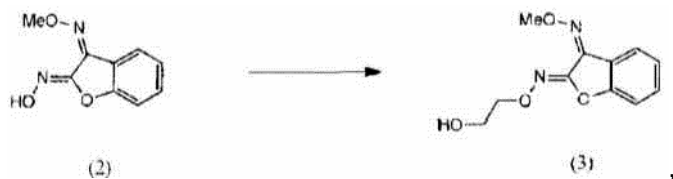
Описано спосіб одержання О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону, що включає:

(і) реакцію О-метилоксиму бензофуран-3(2Н)-ону (1) щонайменше з одним нітритом, вибраним з н-бутилнітриту і трет-бутилнітриту, у присутності алкоксиду металу та біполярного апротонного розчинника, одержуючи О³-метилдіоксим (2Z,3Z)-2,3-бензофурандіону (2) як основний ізомер:



UA 123210 C2

(ii) реакцію O^3 -метилдіоксиму (2Z,3Z)-2,3-бензофурандіону (2) з 2-галогенетанолом, одержуючи O^2 -(2-гідроксіетил) O^3 -метилдіоксим (2Z,3Z)-бензофуран-2,3-діону (3); і



(iii) реакцію O^2 -(2-гідроксіетил)- O^3 -метилдіоксиму (2Z,3Z)-бензофуран-2,3-діону (3) з кислотою, одержуючи O -метилоксим (E)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4);



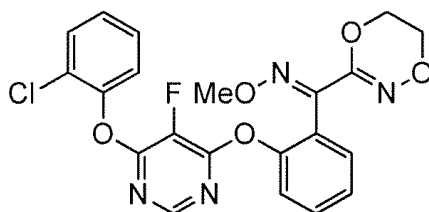
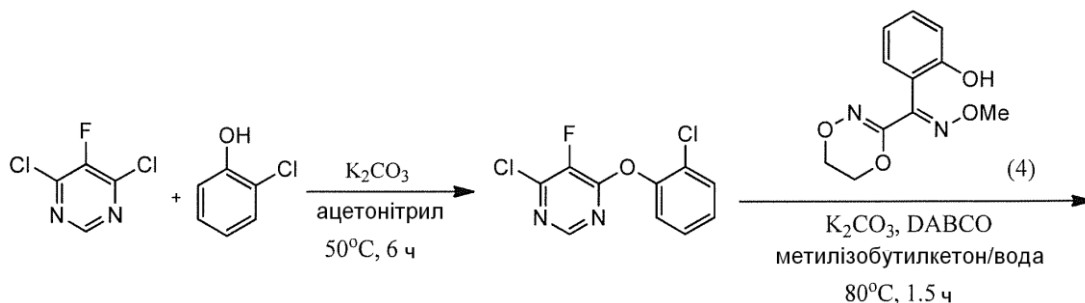
ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ДАНИЙ ВІНАХІД

[1] Даний винахід належить до поліпшеного способу одержання О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону, проміжної сполуки, яка придатна для одержання флуоксастробіну.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[2] Флуоксастробін являє собою фунгіцидний активний інгредієнт стробілуринового типу, який застосовується для боротьби із грибовими захворюваннями, такими як альтернаріоз, фітофтороз, плямистість листя, іржа листя та *Rhizoctonia solani*. Флуоксастробін зареєстрований для некореневого застосування на земляному горісі, бульбоподібних і бульбоцибулевих рослинах, листостеблових рослинах, рослинах, що плодоносять, і трав'яному покриві, а також для обробки насіння картоплі, земляного горіха і трав'яного покриву. Застосування на трав'яному покриві призначаються для професійних працівників з боротьби з сільськогосподарськими шкідниками.

[3] Байєр забезпечує ряд синтетичних шляхів для одержання флуоксастробіну, хоча всі вони протікають через послідовну реакцію 4,6-дихлор-5-фторпіримідину з 2-хлорфенолом і О-метилоксимом (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4), як описано в US 6734304 і показано нижче:



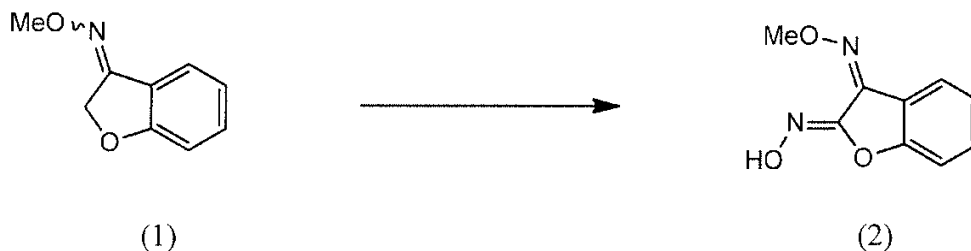
флуоксастробін

[4] О-Метилоксим (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4) являє собою важливу проміжну сполуку в одержанні флуоксастробіну. Однак, відомі способи одержання О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону мають низькі виходи, включають токсичні реагенти і вимагають тривалих та трудомістких способів виділення, таких як перекристалізація і хроматографія, які збільшують витрати на промислове одержання флуоксастробіну. Таким чином, існує необхідність в економічно ефективному способі одержання О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону.

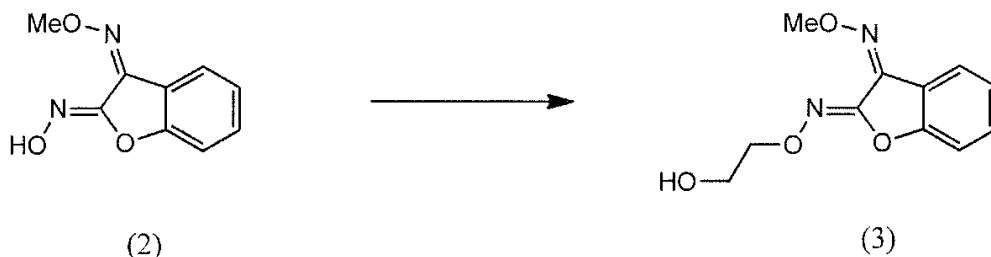
СУТЬ ДАНОГО ВІНАХОДУ

[5] Даний винахід належить до способу одержання О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону:

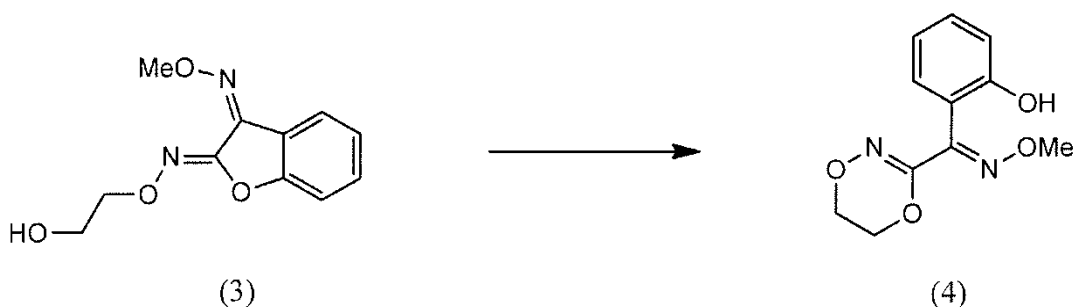
(i) реакцією О-метилоксиму бензофуран-3(2H)-ону (1) щонайменше з одним нітритом, вибраним із н-бутилнітриту і трет-бутилнітриту, у присутності алкоксиду металу, одержуючи О³-метилдіоксим (2Z, 3Z)-2,3-бензофурандіону (2) як основний ізомер;



(ii) реакцією O^3 -метилдіоксиму (2Z, 3Z)-2,3-бензофурандіону (2) з 2-галогенетанолом, одержуючи O^2 -(2-гідроксіетил) O^3 -метилдіоксим (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3); і



5 (iii) реакцією O^2 -(2-гідроксіетил) O^3 -метилдіоксиму (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3) з кислотою, одержуючи O -метилоксим (E)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4)

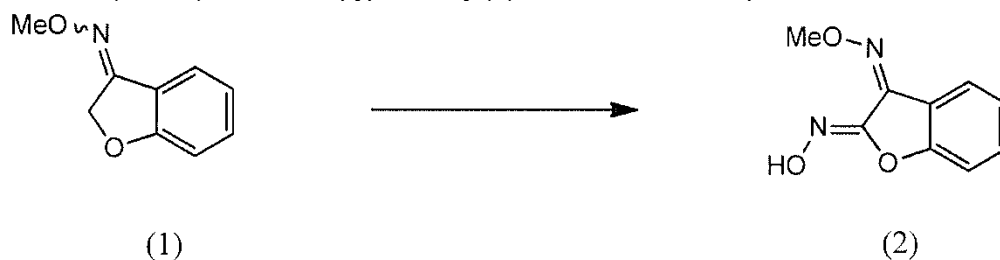


ДОКЛАДНИЙ ОПИС

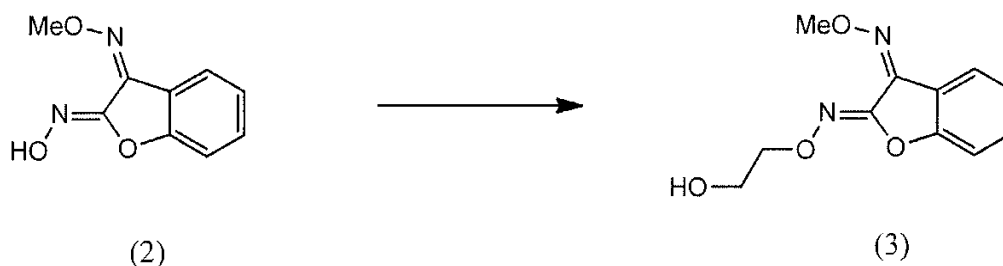
10 [6] Даний винахід включає наступні варіанти здійснення, які не слід розглядати як обмежуючі. Замість цього, дані варіанти здійснення є зразковими і наведені для опису даного винаходу фахівцям в даній галузі техніки. Подібні номери позицій належать до подібних елементів у всьому даному винаході.

[7] В одному варіанті здійснення даний винахід включає спосіб одержання O -метилоксиму (E)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (1):

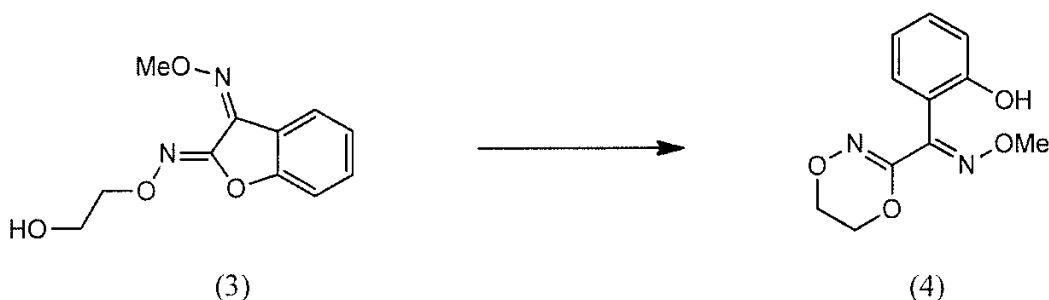
15 (i) реакцією O -метилоксиму бензофуран-3(2H)-ону (1), щонайменше з одним нітридом, вибраним з n -бутилнітриду і трет-бутилнітриду, у присутності алкоксиду металу, одержуючи O^3 -метилдіоксим (2Z, 3Z)-2,3-бензофурандіону (2) як основний ізомер;



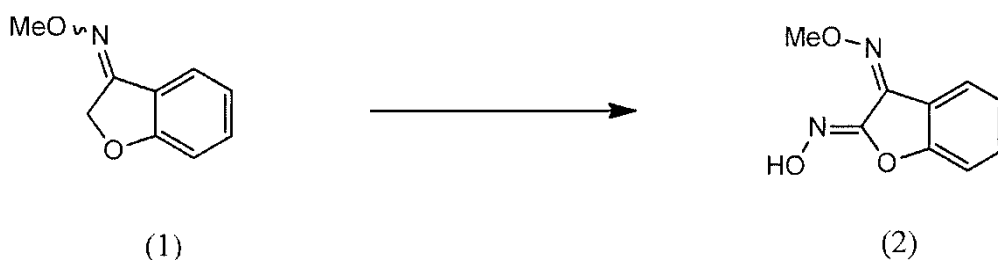
20 (ii) реакцією O^3 -метилдіоксиму (2Z, 3Z)-2,3-бензофурандіону (2) з 2-галогенетанолом, одержуючи O^2 -(2-гідроксіетил) O^3 -метилдіоксим (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3); і



(iii) реакцією O^2 -(2-гідроксіетил) O^3 -метилдіоксиму (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3) з кислотою, одержуючи O -метилоксим (E)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4);



[8] Первинна стадія в описаному способі являє собою реакцію О-метилоксиму бензофуран-3(2H)-ону (1) щонайменше з одним нітритом, вибраним з н-бутилнітриту та трет-бутилнітриту, у присутності алкоксиду металу, одержуючи О³-метилдіоксим (2Z, 3Z)-2,3-бензофурандіону (2) як основний ізомер.



[9] Зазвичай дану реакцію можна здійснювати рядом нітритних реагентів, відомих у даній галузі техніки. Однак несподівано було виявлено, що н-бутилнітрит $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NO}_2$ і трет-бутилнітрит $(\text{CH}_3)_3\text{CNO}_2$ є особливо придатними для здійснення необхідного перетворення. Дані реагенти забезпечують чудову селективність і більші виходи О³-метилдіоксиму (2Z, 3Z)-2,3-бензофурандіону (2) у порівнянні з іншими нітритами. Дійсно, вміст О³-метилдіоксиму (2Z, 3Z)-2,3-бензофурандіону (2) у суміші (3E)- і (3Z)-ізомерів становить 94 %-98 %. Крім того, н-бутилнітрит і трет-бутилнітрит є по суті менш токсичними, ніж багато інших алкілнітритів (наприклад, метилнітрит CH_3NO_2). Отже, або н-бутилнітрит, або трет-бутилнітрит (або обидва) можна безпечно застосовувати, коли потрібно селективно одержати О³-метилдіоксим (2Z, 3Z)-2,3-бензофурандіону (2) з О-метилоксиму бензофуран-3(2H)-ону (1) у великому масштабі в лабораторії для синтезу або при промисловому застосуванні.

[10] Реакцію О-метилоксиму бензофуран-3(2H)-ону (1) щонайменше з одним нітритом, вибраним з н-бутилнітриту і трет-бутилнітриту, здійснюють у присутності розчинника. Можна застосовувати будь-який розчинник, що підходить для здійснення реакції. Однак найкращі результати можна одержати, застосовуючи апротонний біполярний розчинник, такий як N, N-диметилформамід ("DMF"), диметилсульфоксид ("DMSO") або N-метил-2-піролідон ("NMP"), але він не обмежується ними. Наприклад, реакцію можна здійснювати, застосовуючи N, N-диметилформамід ("DMF").

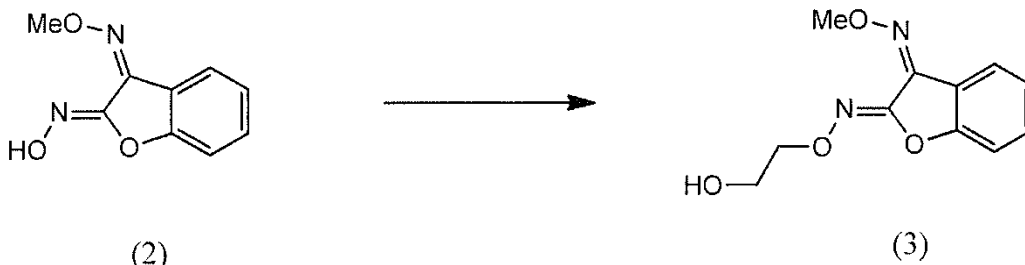
[11] Реакцію О-метилоксиму бензофуран-3(2H)-ону (1) щонайменше з одним нітритом, вибраним з н-бутилнітриту і трет-бутилнітриту, здійснюють у присутності алкоксиду металу. Алкоксид металу може являти собою алкоксид літію, алкоксид натрію, алкоксид калію, алкоксид рубідію, алкоксид цезію або їх комбінацію, але не обмежується ними. Наприклад, алкоксид металу може являти собою алкоксид натрію, алкоксид калію або їх комбінацію. Приклади алкоксиду натрію, які не обмежують, включають метоксид натрію (NaOCH_3) і етоксид натрію ($\text{NaOCH}_2\text{CH}_3$). Приклади алкоксиду калію, які не обмежують, включають трет-бутоксид калію ($\text{KOC}(\text{CH}_3)_3$).

[12] Реакцію зазвичай починають із змішування розчину, що містить нітритний реагент і алкоксид металу в розчиннику, з розчином О-метилоксиму бензофуран-3(2H)-ону (1). Змішування проводять при температурі в діапазоні від приблизно 0°C до приблизно 25°C, наприклад, від приблизно 0°C до приблизно 5°C. Після змішування, реакційну суміш перемішують при температурі в діапазоні від приблизно 10°C до приблизно 50°C, наприклад, приблизно 25°C, завершуючи реакцію.

[13] Коли реакцію здійснюють у присутності н-бутилнітриту або трет-бутилнітриту, реакція дає один моль н-бутанолу або трет-бутанолу на кожен моль О³-метилдіоксиму (2Z, 3Z)-2,3-бензофурандіону (2). Зазвичай у процесі обробки рН реакційної суміші регулюють кислотою (наприклад, сірчаною кислотою або хлористоводневою кислотою), і продукт, що випав, фільтрують. Відфільтрований продукт промивають водою, видаляючи залишковий н-бутанол

або трет-бутанол, алкоксид металу, який не прореагував, домішки і DMF. Потім, продукт сушать, видаляючи залишкову воду, одержуючи (2Z, 3Z)-2,3-бензофурандіон О³-метилдіоксим (2) у вигляді твердого залишку.

- 5 [14] Наступна стадія в описаному способі являє собою реакцію О³-метилдіоксиму (2Z, 3Z)-2,3-бензофурандіону (2) з 2-галогенетанолом, даючи О²-(2-гідроксіетил) О³-метилдіоксим (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3).

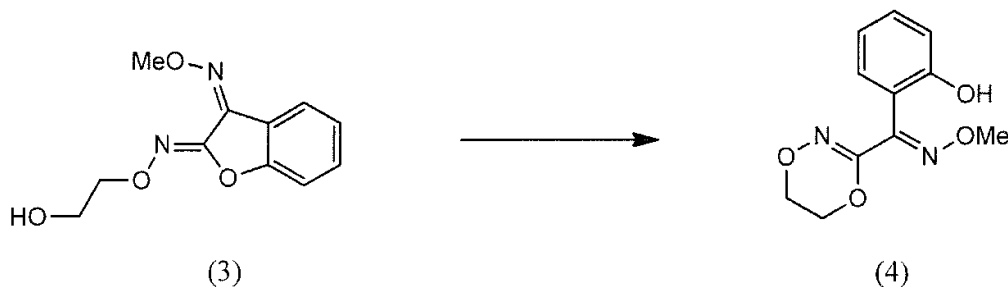


- 10 [15] Реагент 2-галогенетанол може включати 2-хлоретанол, 2-брометанол, 2-йодетанол або їх комбінацію. Наприклад, 2-галогенетанол може являти собою 2-хлоретанол. Альтернативно, етиленоксид можна застосовувати замість 2-галогенетанолу в реакції. Однак, 2-галогенетанол є менш токсичним, ніж етиленоксид (який являє собою газ при температурі навколишнього середовища), і з ним можна легко маніпулювати у великому масштабі.

- 15 [16] Реакцію О³-метилдіоксиму (2Z, 3Z)-2,3-бензофурандіону (2) з 2-галогенетанолом, одержуючи О²-(2-гідроксіетил) О³-метилдіоксим (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3), проводять у присутності розчинника. Можна застосовувати будь-який розчинник, придатний для здійснення реакції. Однак у певних варіантах здійснення застосовують апротонний біполярний розчинник, такий як N, N-диметилформамід ("DMF"), диметилсульфоксид ("DMSO") або N-метил-2-піролідон ("NMP"), але він не обмежується ними. Наприклад, реакцію можна здійснювати, застосовуючи N, N-диметилформамід ("DMF").

- 20 [17] Реакцію О³-метилдіоксиму (2Z, 3Z)-2,3-бензофурандіону (2) з 2-галогенетанолом, одержуючи О²-(2-гідроксіетил) О³-метилдіоксим (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3), здійснюють у присутності основи. Основа може являти собою карбонат металу, наприклад, карбонат літію (Li₂CO₃), карбонат натрію (Na₂CO₃), карбонат калію (K₂CO₃), карбонат цезію (Cs₂CO₃), але вона не обмежується ними. В одному варіанті здійснення, основа може являти собою карбонат калію (K₂CO₃). Коли карбонат калію застосовують як основу, реакція дає один моль бікарбонату калію (KHCO₃) на кожен один моль, що утворюється, О²-(2-гідроксіетил) О³-метилдіоксиму (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3). Реакцію зазвичай починають змішуванням О³-метилдіоксиму (2Z, 3Z)-2,3-бензофурандіону (2), 2-галогенетанолу і основи в розчиннику при температурі в діапазоні від приблизно 0°C до приблизно 35°C, наприклад, від приблизно 20°C до приблизно 30°C. Потім, реакційну суміш струшують при температурі змішування реагентів, завершуючи реакцію. Однак, для досягнення більш швидкого перетворення в продукт, реакційну суміш зазвичай нагрівають при температурі в діапазоні від приблизно 50°C до приблизно 100°C, наприклад, від приблизно 75°C до приблизно 80°C. Реакцію зазвичай припиняють водою, осаджуючи продукт із розчину. Потім, продукт збирають фільтруванням і промивають водою, видаляючи розчинник (такий як DMSO), сіль (таку як бікарбонат калію), 2-галогенетанол, що не прореагував, і основа, що не прореагувала (така як карбонат калію). Потім, відфільтрований продукт сушать, видаляючи воду, одержуючи О²-(2-гідроксіетил) О³-метилдіоксим (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3) у вигляді твердого залишку.

- 40 [18] Наступна стадія в описаному способі являє собою реакцію О²-(2-гідроксіетил) О³-метилдіоксиму (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3) з кислотою, одержуючи О-метилоксим (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4):



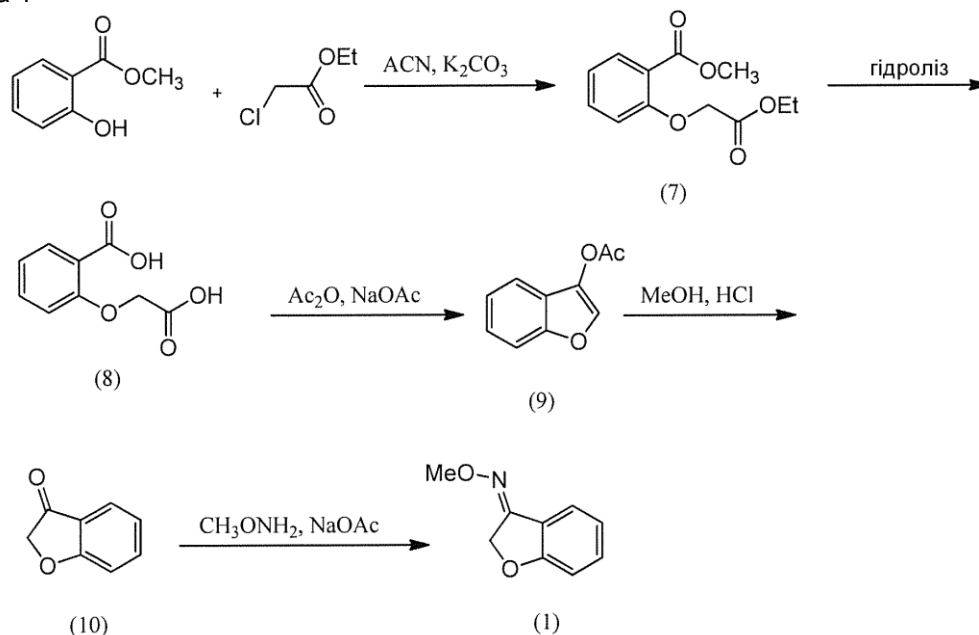
[19] Селективне перетворення O^2 -(2-гідроксіетил) O^3 -метилдіоксиму (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3) в О-метилоксим (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4) вимагає кислотного каталізу. Несподівано було виявлено, що обробка O^2 -(2-гідроксіетил) O^3 -метилдіоксиму (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3) кислотним каталізатором призводить до вкрай переважного утворення О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4). У певних варіантах здійснення утворюється винятково О-метилоксим (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4), без будь-якої помітної кількості відповідного (Z)-ізомеру. Можна застосовувати будь-яку кислоту, що підходить для здійснення даного перетворення. Наприклад, реакцію можна здійснювати з хлористим воднем (наприклад, газоподібним хлороводнем), бромоводнем, сірчаною кислотою, метансульфокислотою, трифторметансульфокислотою, трифтороцтовою кислотою або оцтовою кислотою. Застосовуючи кислоту як каталізатор, О-метилоксим (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4) одержують із високою ізомерною чистотою і чудовим виходом. Наприклад співвідношення О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону до О-метилоксиму (Z)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону може бути більшим, ніж 85:1, 90:1, 92:1, 95:1, 98:1 або 99:1.

[20] Реакцію O^2 -(2-гідроксіетил) O^3 -метилдіоксиму (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3) в О-метилоксим (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4) здійснюють у розчиннику, що може являти собою будь-який розчинник, стабільний до дії кислоти. Наприклад, реакцію можна здійснювати в присутності ефірного розчинника, такого як етилацетат, пропілацетат, бутилацетат, але він не обмежується ними. В одному варіанті здійснення, реакцію можна здійснювати в присутності бутилацетату. Реакцію зазвичай починають контактом розчину O^2 -(2-гідроксіетил) O^3 -метилдіоксиму (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3) з кислотою при температурі в діапазоні від приблизно 0°C до приблизно 25°C , наприклад, від приблизно 0°C до приблизно 15°C і підтримкою даної температури протягом періоду часу від приблизно 1 до приблизно 24 годин, наприклад, від приблизно 4 годин до приблизно 6 годин до споживання O^2 -(2-гідроксіетил) O^3 -метилдіоксиму (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3). Після завершення реакції, суміш зазвичай розбавляють водою, і рН водного розчину доводять до $\text{pH} > 12$ основою, наприклад, гідроксидом натрію. Потім, органічні домішки видаляють екстракцією розчинником. Розчинник, який застосовується для реакції, можна також застосовувати для екстракції. Після екстракції, рН водної фази знижують кислотою, наприклад, оцтовою кислотою, кристалізуючи О-метилоксим (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4). Потім, продукт збирають фільтруванням і промивають водою, видаляючи солі і домішки. Потім, відфільтрований продукт сушать, видаляючи залишкову воду, одержуючи О-метилоксим (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4) у вигляді твердого залишку.

[21] Відмітна особливість описаного даного способу полягає в тому, що виділення O^3 -метилдіоксиму (2Z, 3Z)-2,3-бензофурандіону (2), O^2 -(2-гідроксіетил) O^3 -метилдіоксиму (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3) і О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4) здійснюють, застосовуючи просте фільтрування, і воно не вимагає дорогих, трудомістких способів очищення і способів очищення, які потребують багато часу, таких як перекристалізація або хроматографія. Крім того, виділення O^3 -метилдіоксиму (2Z, 3Z)-2,3-бензофурандіону (2), O^2 -(2-гідроксіетил) O^3 -метилдіоксиму (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3) і О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4) здійснюють при температурі 0°C або більше, і воно не вимагає низькотемпературних криогенних умов. Примітно, що чистота виділеного О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4) становить 99 % або більше в певних варіантах здійснення. Таким чином, завдяки його ефективності, зручності і низькій вартості, описаний поліпшений спосіб одержання (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанон О-метилоксиму (4) є особливо цінним для промислових застосувань.

[22] Способи одержання О-метилоксиму бензофуран-3(2H)-он (1) є відомими в даній галузі техніки. Наприклад, О-метилоксим бензофуран-3(2H)-ону (1) можна одержати, як показано на схемі 1.

Схема 1



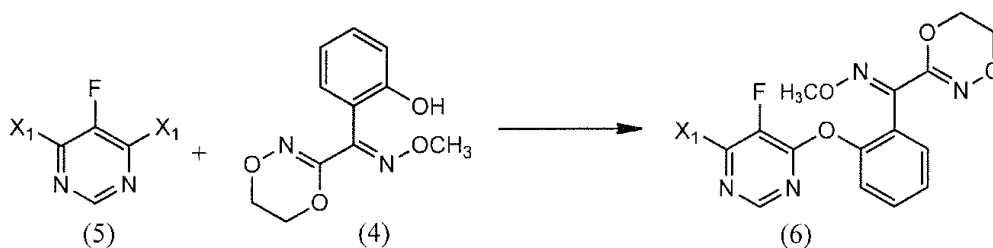
[23] Відповідно до схеми 1, метилсаліцилат реагує з етилхлорацетатом у присутності карбонату калію, даючи метил 2-(2-етокси-2-оксоетокси)бензоат (7). Гідроліз метил 2-(2-етокси-2-оксоетокси)бензоату (7), з наступною циклізацією 2-(карбоксиметокси)бензойної кислоти (8) з оцтовим ангідридом у присутності ацетату натрію дає бензофуран-3-ілацетат (9), що перетворюють у бензофуран-3(2H)-он (10) метанолізом. Обробка бензофуран-3(2H)-ону (9) О-метилгідроксиламіном і ацетатом натрію дає О-метилоксим бензофуран-3(2H)-ону (1).

[24] Як вказано вище, оксимна функція О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4) має ту ж конфігурацію, що і оксимна функція флуоксастробіну. Дану проміжну сполуку можна застосовувати для одержання флуоксастробіну, як описано нижче.

[25] Відповідно до одного варіанта здійснення, описаний спосіб одержання О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4) додатково включає способи одержання флуоксастробіну з О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4).

[26] Наприклад, даний винахід включає спосіб одержання флуоксастробіну, що включає:

(iv) реакцію 4,6-дигалоген-5-фтор-піримідину (5), у якому X_1 являє собою галоген, з О-метилоксимом (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4), необов'язково в присутності першого розчинника і необов'язково в присутності основи, одержуючи О-метилоксим (Е)-(2-((6-галоген-5-фторпіримідин-4-іл)окси)феніл)(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)метанону (6):

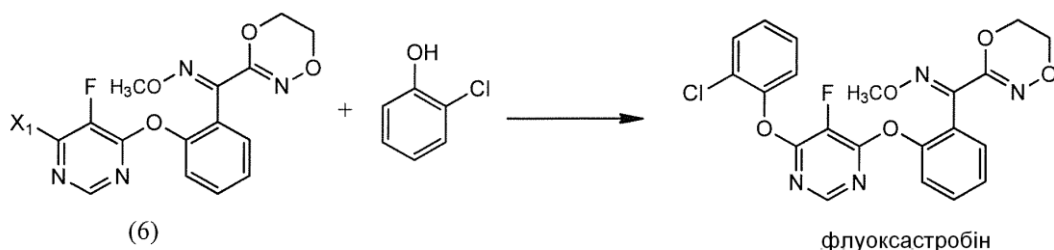


[27] Стадія реакції 4,6-дигалоген-5-фторпіримідину (5), у якому кожен X_1 являє собою галоген, з О-метилоксимом (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4) можна здійснювати в присутності третинного аміну, наприклад, 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октану ("DABCO"), 1,5-діазабіцикло[4,3,0]нон-5-ену ("DBN") або 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ену ("DBU") і, наприклад, 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октану ("DABCO").

[28] В одному варіанті здійснення, кількість 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октану може становити від приблизно 0,02 моля до приблизно 0,4 моля на моль О-метилоксиму (Е)-(2-((6-галоген-5-фторпіримідин-4-іл)окси)феніл)(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)метанону (4).

[29] В іншому варіанті здійснення, кількість 1,4-діазабіцикло[2,2,2]октану становить від приблизно 0,02 моля до приблизно 0,2 моля на моль О-метилоксиму (Е)-(2-((6-галоген-5-фторпіримідин-4-ил)окси)феніл)(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)метанону (4).

(v) За стадією (iv) йде реакція О-метилоксиму (Е)-(2-((6-галоген-5-фторпіримідин-4-ил)окси)феніл)(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)метанону (6) з 2-хлорфенолом, необов'язково в присутності другого розчинника і необов'язково в присутності основи, одержуючи флуоксастробін:



Перший і другий розчинник можуть бути однаковими або різними.

[30] Стадії (iv) і (v) у способі одержання флуоксастробіну можна здійснювати у вигляді способу без виділення, тобто без виділення і очищення проміжної сполуки (6). Коли стадії (iv) і (v) здійснюють у вигляді способу без виділення, перший і другий розчинники обов'язково є однаковими.

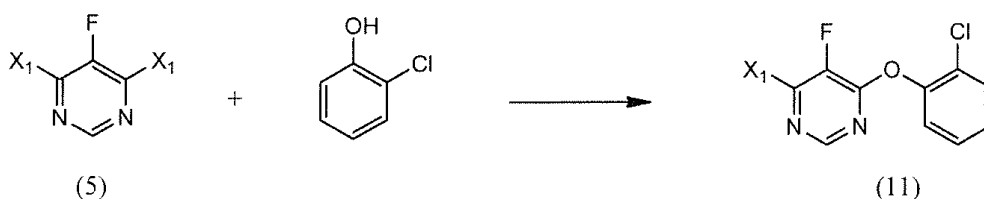
[31] На стадії реакції 4,6-дигалоген-5-фтор-піримідину (5), де X₁ являє собою галоген, з О-метилоксимом (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4), кількість 4,6-дигалоген-5-фтор-піримідину (5) може становити від приблизно 1 моля до приблизно 4 моля на один моль О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4).

[32] На стадії реакції О-метилоксиму (Е)-(2-((6-галоген-5-фторпіримідин-4-ил)окси)феніл)(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)метанону (6) з 2-хлорфенолом, кількість 2-хлорфенолу може становити від приблизно 0,8 моля до приблизно 4 моля на один моль О-метилоксиму (Е)-(2-((6-галоген-5-фторпіримідин-4-ил)окси)феніл)(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)метанону (6).

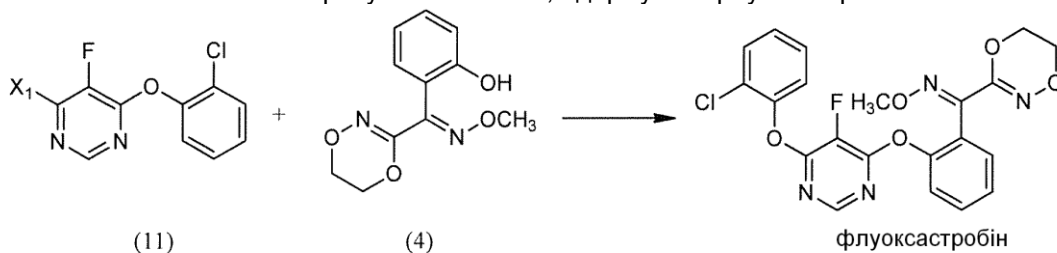
[33] У способі одержання флуоксастробіну, стадію реакції 4,6-дигалоген-5-фтор-піримідину (5), де X₁ являє собою галоген, з О-метилоксимом (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (6) можна здійснювати при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100 °C, наприклад, від приблизно 40°C до приблизно 80°C. Тривалість реакції може змінюватися від приблизно 1 години до приблизно 10 годин, наприклад, від приблизно 1 години до приблизно 6 годин.

[34] Альтернативно, флуоксастробін можна одержати з О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4)

(iv) реакцією 4,6-дигалоген-5-фтор-піримідину (5), у якому X₁ являє собою галоген, з 2-хлорфенолом, необов'язково в присутності розчинника і необов'язково в присутності основи, одержуючи 4-галоген-6-(2-хлорфенокси)-5-фторпіримідин (11):



(v) і реакцією 4-галоген-6-(2-хлорфенокси)-5-фторпіримідину (11) з О-метилоксимом (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4), необов'язково в присутності розчинника і необов'язково в присутності основи, одержуючи флуоксастробін:



Розчинник на стадіях (iv) і (v) для обох способів одержання флуоксастробіну може являти собою кетонівий розчинник, наприклад, метилізобутилкетон (MIBK). Основа на стадіях (iv) і (v) для обох способів може являти собою карбонат металу, наприклад, карбонат калію.

[35] У даних варіантах здійснення X_1 може являти собою фтор, хлор, бром і йод. Наприклад, X_1 може являти собою хлор.

[36] Стадії (iv) і (v) способу обох способів одержання флуоксастробіну можна здійснювати в присутності розчинника. В одному варіанті здійснення, розчинник може включати вуглеводневий розчинник, галогенований вуглеводневий розчинник, ефірний розчинник, кетонівий розчинник, нітрильний розчинник, амідний розчинник, складноефірний розчинник, сульфоксидний розчинник, сульфоновий розчинник, воду або їх комбінацію. Вуглеводневий розчинник може включати аліфатичний розчинник, аліциклічний розчинник, ароматичний розчинник або їх комбінацію. Приклади вуглеводневого розчинника, які не обмежують, включають петролейний ефір, пентан, гексан, гептан, циклогексан, метилциклогексан, бензол, толуол, 1,2-ксилол, 1,3-ксилол, 1,4-ксилол, етилбензол і кумол. Приклади галогенованого розчинника, які не обмежують, включають хлорбензол, дихлорбензол, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, 1,1-дихлоретан, 1,2-дихлоретан, 1,1,1-трихлоретан і 1,1,2-трихлоретан. Приклади ефірного розчинника, які не обмежують, включають діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, метил-трет-бутиловий ефір, метил трет-аміловий ефір, 1,4-діоксан, тетрагідрофуран ("THF"), 2-метилтетрагідрофуран, 1,2-диметоксіетан ("DME") і анізол. Приклади кетонівого розчинника, які не обмежують, включають ацетон, 2-бутанон, метилізобутилкетон, цикlopentanон і циклогексанон. В одному варіанті здійснення, кетонівий розчинник може включати метилізобутилкетон. Приклади нітрильного розчинника, які не обмежують, включають ацетонітрил ("ACN"), пропіонітрил, н-бутиронітрил, ізобутиронітрил і бензонітрил. Приклади амідного розчинника, які не обмежують, включають N, N-диметилформамід ("DMF"), N, N-диметилацетамід ("DMA"), N-метилформамід, N-метилпіролідон ("NMP") і триамід гексаметилфосфорної кислоти ("HMPA"). Приклади складноефірного розчинника, які не обмежують, включають метилацетат і етилацетат. Приклад сульфоксидного розчинника, який не обмежує, включає диметилсульфоксид ("DMSO"). Приклад сульфонового розчинника, який не обмежує, включає сульфолан.

[37] В одному варіанті здійснення розчинник може являти собою суміш вуглеводневого розчинника і амідного розчинника.

[38] Наприклад, розчинник може являти собою суміш ароматичного вуглеводневого розчинника і амідного розчинника. Приклади ароматичного вуглеводневого розчинника, які не обмежують, в даній суміші можуть включати бензол, толуол, 1,2-ксилол, 1,3-ксилол, 1,4-ксилол, етилбензол і кумол. Приклади амідного розчинника, які не обмежують, можуть включати N, N-диметилформамід ("DMF"), N, N-диметилацетамід ("DME"), N-метилформамід, N-метилпіролідон ("NMP") і триамід гексаметилфосфорної кислоти ("HMPA"). Наприклад, розчинник може являти собою суміш ароматичного вуглеводневого розчинника, такого як будь-який ксилол або толуол, і амідного розчинника, що може являти собою, наприклад, N, N-диметилформамід ("DMF"), N, N-диметилацетамід ("DME"), N-метилформамід, N-метилпіролідон ("NMP") або триамід гексаметилфосфорної кислоти ("HMPA"). Наприклад, розчинник може являти собою суміш ароматичного вуглеводневого розчинника, такого як будь-який ксилол, і амідного розчинника, наприклад, N, N-диметилформаміду ("DMF"), N, N-диметилацетаміду ("DME"), N-метилформаміду, N-метилпіролідону ("NMP") або триаміду гексаметилфосфорної кислоти ("HMPA"). В іншому прикладі, розчинник може являти собою суміш ароматичного вуглеводневого розчинника, такого як толуол, і амідного розчинника, такого як N, N-диметилформамід ("DMF"), N, N-диметилацетамід ("DME"), N-метилформамід, N-метилпіролідон ("NMP") або триамід гексаметилфосфорної кислоти ("HMPA").

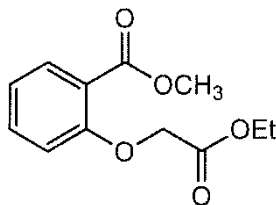
[39] Крім того, стадії (iv) і (v) обох способів одержання флуоксастробіну можна здійснювати в присутності основи. В одному варіанті здійснення, основа може включати неорганічну основу, органічну основу або їх комбінацію. Неорганічна основа може включати гідроксид, гідрид, ацетат, карбонат, бікарбонат або їх комбінацію. Приклади неорганічної основи, які не обмежують, включають гідроксид натрію, гідроксид калію, гідрид натрію, гідрид калію, гідрид кальцію, ацетат натрію, ацетат калію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат рубідію, карбонат цезію, бікарбонат натрію і бікарбонат калію. Приклади органічної основи, які не обмежують, включають триметиламін, триетиламін, трибутиламін, N, N-диметиламін, N, N-діізопропілетиламін, N, N-диметилбензиламін, піридин, 2-метилпіридин (2-піколін), 2,6-диметилпіридин (2,6-лутидин), N-метилпіперидин, N-метилморфолін ("NMM"), N, N-

диметиламінопіридин ("DMAP"), 1,5-діазобіцикло[4,3,0]нон-5-ен ("DBN") і 1,8-діазобіцикло[5,4,0]ундец-7-ен ("DBU").

[40] Даний винахід додатково проілюстрований наступними прикладами, які є ілюстративними і не слід вважати їх обмежуючими.

ПРИКЛАДИ

Метил 2-(2-етокси-2-оксоетокси)бензоат (7)



(7)

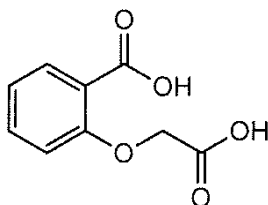
[41] До розчину етилсаліцилату (500 г, 3,288 моль) і K_2CO_3 (500 г, 1,1 екв.) в DMF (2,0 л) додавали етилхлорацетат (441,4 г, 1,1 екв.), підтримуючи температуру нижче 30°C. Реакційну суміш нагрівали при 60-65°C протягом 18 годин. Коли реакція завершувалася, суміш охолоджували до 20-30°C і фільтрували. Зібраний осад промивали DMF (2 × 500 мл) і сушили пропусканням повітря протягом 15-30 хвилин. Об'єднані маточники концентрували при 60-65°C у вакуумі і залишок додатково витримували у вакуумі при 60-65°C протягом 30-60 хвилин, одержуючи метил 2-(2-етокси-2-оксоетокси)бензоат (7) у вигляді неочищеного продукту (783 г, 100 %), який застосовували в наступній стадії без додаткового очищення.

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

[43] 1H ЯМР (400 МГц; $CDCl_3$) δ 1,306-1,271 (т, $J=3,2$ Гц, 3H), 3,906 (с, 3H), 4,292-4,238 (кв, 2H), 4,713 (с, 2H), 6,897-6,877 (д, $J=8$ Hz, 1H), 7,068-7,028 (м, 1H,), 7,464-7,420 (м, 1H), 7,844-7,820 (дд, 1H, $J=8$ Гц).

[44] Чистота по ВЕРХ: 99 %.

2-(Карбоксиметокси)бензойна кислота (8)



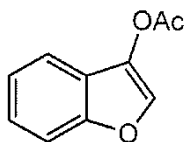
(8)

[45] До розчину NaOH (394,5 г, 3,0 екв.) в H_2O (3,12 л) додавали 2-(2-етокси-2-оксоетокси)бензоат (7) (783 г, 3,286 моль), підтримуючи температуру, яка дорівнювала 15-25°C. Реакційну суміш перемішують і нагрівали при 40°C протягом 2 годин. Коли реакція завершувалася, суміш розбавляли H_2O (295,5 г, 5 екв.), і pH доводили до 2-3, застосовуючи концентровану H_2SO_4 (578 г, 1,76 екв.), підтримуючи температуру, яка дорівнювала 15-25°C. Отриману в результаті суміш перемішують при 15-25°C протягом 2 годин. Продукт збирали фільтруванням і промивали H_2O (2×1,57 л). Продукт сушили пропусканням повітря при 20-30°C протягом 60 хвилин, і потім сушили на повітрі при 70-85°C до того, як вміст вологи становив NMT 1,0 % вага/вага, одержуючи 2-(карбоксиметокси)бензойну кислоту (8) (548 г, 85 %) у вигляді твердого залишку.

[46] ІЧ (KBr) (cm^{-1}) 3467,78w, 3178,72m, 2756,30w, 1743,43s, 1678,65s, 1367,36s, 1236,72s, 1056,69s.

[47] 1H ЯМР (400 МГц; $DMSO-d_6$) δ 4,734(с, 2H), 6,975-6,954 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,008-6,954 (м, 1H), 7,457-7,413 (м, 1H), 7,633-7,610 (м, $J=1,6$ Гц, 1H), 12,791 (розш. с, 2H). MS (EI) m/z: 195,2 (M-1); MS (EI) (m/z): 195,2 (M-1), 137,2, 117, 97. Чистота по ВЕРХ: 98 %.

Бензофуран-3-ілацетат (9)



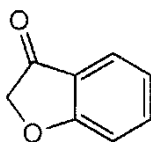
(9)

[48] 2-(Карбоксиметокси)бензойну кислоту (8) (548 г, 2,793 моль) додавали до оцтового ангідриду (1,778 г, 6,23 екв.) при перемішуванні при 20-30°C. Додавали до них піридин (22,11 г, 0,1 екв.), і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником (130-140°C) протягом 20 годин. Коли реакція завершувалася, суміш охолоджували до 50-60°C і концентрували відгоном у вакуумі. Після завершення відгону, залишок витримували у вакуумі при 50-60°C протягом 30 хвилин, одержуючи неочищений бензофуран-3-ілацетат (9) (492 г, 100 % вихід), що застосовували в наступній стадії без додаткового очищення.

[49] ІЧ (см⁻¹) 3060,43w, 1759,45s, 1577,24s, 1449,18s, 1361,45s, 1179,20s, 1090,38s, 890,75, 742,41.

[50] ¹H ЯМР (400 МГц; DMSO-d₆) δ 2,384 (с, 3H), 7,332-7,292(дд, 1H), 7,411-7,37 (дд, 1H), 7,62-7,576 (дд, J=9 Гц, 2H), 8,2 (с, 1H). GC-MS (EI) m/z: 176. Чистота по ВЕРХ: 99 %.

Бензофуран-3(2H)-он (10)



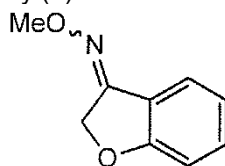
(10)

[51] До розчину бензофуран-3-ілацетату (9) (492 г, 2,792 моль) у метанолі (1,915 мл) при 20-30°C додавали розчин H₂SO₄ (98 %, 346,6 г, 1,24 екв.) у воді H₂O (2,266 г, 45 екв.). Отриману в результаті суміш кип'ятили зі зворотним холодильником (65-70°C) протягом 3 годин. Коли реакція завершувалася, суміш охолоджували до 5-10°C і витримували при даній температурі протягом 1 години, забезпечуючи осадження продукту. Продукт збирали фільтруванням і промивали H₂O (3×1,644 мл) при 20-30°C. Потім зібраний продукт сушили у вакуумі при 20-30°C, одержуючи бензофуран-3-он (307 г, 82 %) у вигляді твердого залишку.

[52] ІЧ (см⁻¹) 2935,34, 1725,66, 1468,50, 1193,97.

[53] ¹H ЯМР (400 МГц; DMSO) δ 4,807 (с, 2H), 7,176-7,138 (т, 1H), 7,303-7,283 (д, J=8 Гц, 1H), 7,657-7,635 (м, 1H), 7,748-7,705 (м, 1H). GC-MS (EI) m/z: 134,13. ТПЛ: 101-103°C. Чистота по ВЕРХ: 95 %.

О-Метил оксим бензофуран-3(2H)-ону (1)



(1)

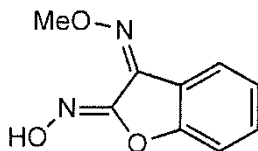
[54] До суміші бензофуран-3-ону (307 г, 2,288 моль), гідрохлориду О-метилгідроксиламіну (210,57 г, 1,1 екв.) і ацетату натрію (206,82 г, 1,1 екв.) у дихлорметані (1,700 г, 1,282 мл) повільно додавали оцтову кислоту (128,17 г, 0,93 екв.), підтримуючи температуру, яка дорівнювала 20-30°C. Після додавання, суміш кип'ятили зі зворотним холодильником (40-45°C) протягом 3 годин. Коли реакція завершувалася, суміш охолоджували до 20-30°C. Додавали H₂O (1,538 мл), і отриману в результаті суміш перемішують при 20-30°C протягом 10-15 хвилин. Коли суміш розділялася, фази розділяли і органічний шар промивали H₂O (1,538 мл). Органічну фазу концентрували у вакуумі при 20-40°C. Після завершення відгону, залишок витримували у вакуумі протягом 60 хвилин при 40-45°C, одержуючи неочищений О-метил оксим бензофуран-3(2H)-ону (1) у вигляді суміші ізомерів (355 г, 95 %), що застосовували в наступній стадії без додаткового очищення.

[55] ІЧ (см⁻¹) 3070,02, 2898,40, 1604,89s, 1398,80s, 1537,36, 1465,17, 1041,49, 985,45s, 747,70s, 628,55s, 554,54s.

[56] ¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃) δ 3,990 (с, 3H), 5,081 (с, 2H), 6,997-6,931 (м, 1H), 7,354-7,311 (м, 1H), 7,610-7,589 (м, J=7,8 Гц, 1H). MS (EI) m/z: 164 (M+1); MS (EI) m/z: 164 (M+1); 132,9. M.P: 35-37°C. Чистота по ВЕРХ: 99 %.

5

О³-метилдіоксим (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (2)



(2)

[57] До розчину метоксиду натрію (176,36 г, 1,5 екв.) в DMF (2,960 мл) повільно додавали н-бутилнітрит (274,42 г, 1,1 екв.), підтримуючи температуру, яка дорівнювала 0-5°C. Після завершення додавання, суміш перемішують при 0-5°C протягом 10-15 хвилин. Повільно додавали до реакційної суміші розчин О-метилоксиму бензофуран-3(2H)-ону (1) (355 г, 2,177 моль) в DMF (355 мл), підтримуючи температуру, що дорівнювала 0-5°C. Отриману в результаті суміш перемішують при 0-5°C протягом 30 хвилин. Суміш нагрівали до 20-30°C, перемішували протягом 4 годин до завершення реакції, і потім охолоджували до 0-10°C. Дуже повільно додавали H₂O (7,105 мл) при 0-10°C, припиняючи реакцію. рН суміші доводили до рН 1-2, застосовуючи 50 % водну H₂SO₄ (665,76 г, 1,56 екв.), підтримуючи температуру, що дорівнювала 0-5°C. Потім, суміш перемішували при 5-10°C протягом 30 хвилин. Продукт збирали фільтруванням, промивали H₂O (4×1,420 мл) при 30°C і сушили у вакуумі при 60-70°C, одержуючи О³-метилдіоксим (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (2) у вигляді твердого залишку (310 г, 74 %).

10

15

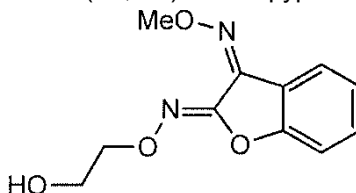
20

[58] ІЧ (см⁻¹) 3243,39s, 3109,24m, 2935,39m, 2830,17m, 1599,15s.

[59] ¹H ЯМР (400 МГц; CDCl₃) δ 4,112 (с, 3H), 7,259-7,221 (м, J=7,6 Гц, 1H), 7,347-7,327 (д, J=8 Гц, 1H), 7,605-7,563 (м, 1H), 8,043-8,022 (м, J=7,6 Гц, 1H), 11,351 (с, 1H). MS (EI) m/z: 193,1 (M+1); MS (EI) (m/z): 193,1 (M+1), 195,3, 175,9, 162,1, 149,2. M.P: 180-182°C. Чистота по ВЕРХ: 95 %.

25

О²-(2-гідроксіетил) О³-метилдіоксим (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3)



(3)

[60] Суміш О³-метилдіоксиму (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (2) (310 г, 1,611 моль), DMSO (930 мл), 2-хлоретанолу (155,92 г, 1,2 екв.) і карбонати калію (311,28 г, 1,4 екв.) нагрівали при 75-80°C протягом 12 годин до завершення реакції. Реакційну суміш охолоджували до 20-30°C. Суміш акуратно виливали в H₂O (3,718 мл), підтримуючи температуру, що дорівнювала 10-35°C. Після завершення додавання, отриману в результаті суміш перемішують при 10-20°C протягом 45-60 хвилин. Продукт, що випав, збирали фільтруванням і промивають водою (2×1,240 мл). Зібраний продукт сушили у вакуумі на фільтрі протягом 1-2 годин, одержуючи О²-(2-гідроксіетил) О³-метилдіоксим (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3) (323,5 г, 85 %) у вигляді твердого залишку.

30

35

[61] ІЧ (см⁻¹, KBr) 3434,29s, 3078,21w, 2939,71s, 2819,94w, 1594,86s, 1456,72s, 1345,45m, 1301,57w, 1064,99s, 933,28w, 868,16w.

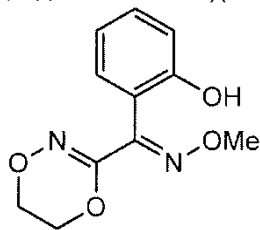
[62] ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 2,126-2,140 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,974-3,980 (м, 2H), 4,220 (с, 3H), 4,379-4,389 (м, 2H), 7,162-7,196 (м, 2H), 7,448-7,487 (т, J=8 Гц, 1H), 8,056-8,076 (д, J=8 Гц, 1H).

40

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

MS (EI) m/z 236,8 (M+1); MS2 (EI) m/z 237, 193,1, 162,0, 144,0 130,1, 119,1, 104,1, 90,0, 65,2.
HPLC (площа %): 86 %. Тпл 89-91°C.

О-Метил оксим (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4)

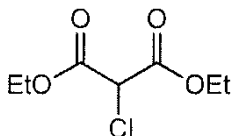


(4)

- 5 [64] До бутилацетату (1,100 мл), що охолоджений до 0-15°C, додавали сухий HCl (299,89 г, 6,0 екв.) протягом 60 хвилин. Додавали O²-(2-гідроксіетил) O³-метилдіоксим (2Z, 3Z)-бензофуран-2,3-діону (3) (323,5 г, 1,369 моль), і суміш перемішують при 0°C протягом 4 годин. Коли реакція завершувалася, систему продували азотом протягом 30 хвилин і розбавляли H₂O (970,57 мл). рН реакційної суміші доводили до рН >12 11,13 % розчином водного гідроксиду
- 10 натрію (2,461 г, 5,0 екв.), підтримуючи температуру, що дорівнювала 10-15°C. Реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин і фази розділяли. Водний шар, збагачений продуктом, промивали бутилацетатом (2×1,470 мл), і рН водного шару доводили до рН 5-5,5, застосовуючи 50 % водну оцтову кислоту (323,5 г, 1,96 екв.). Отриману в результаті суміш охолоджували до 0°C і перемішували протягом 30 хвилин, кристалізуючи продукт. Продукт збирали
- 15 фільтруванням, промивали H₂O (647 мл) і сушили у вакуумі при 40°C, одержуючи О-метил оксим (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4) у вигляді кристалічного твердого залишку (210 г, 65 %).

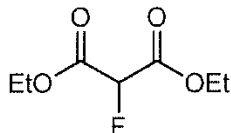
- [65] ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 3,960 (с, 3H), 4,149-4,169 (т, J=4 Гц, 2H), 4,411-4,431 (т, J=4 Гц, 2H), 6,844-6,907 (м, 4H), 7,270-7,313 (м, 1H), 7,367-7,390 (дд, J=1,2 Гц, J=1,6 Гц, 1H). HPLC (площа %): 99 %. Тпл 110-114°C.

Діетил 2-хлормалонат



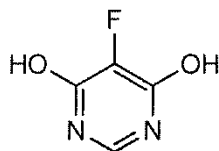
- [66] Одержання діетил 2-хлормалонату можна здійснювати способами, відомими в даній галузі техніки, наприклад способом Babu, G.R. et al. (Der Pharma Chemica (2011) 3(6):437-442).
- 25 Сульфурилхлорид додавали до діетилмалонату при 60°C. Молярне співвідношення сульфурилхлориду до діетилмалонату становило приблизно 1,2:1. HCl і SO₂ газу, які генерувалися, відводили в газоочисник в міру їх утворення. Суміш перемішують протягом 6 годин при 60°C і концентрували при зниженому тиску, одержуючи діетил 2-хлормалонат у вигляді залишку, що застосовували далі без додаткового очищення.

- 30 Діетил 2-фтормалонат



- [67] Діетил 2-хлормалонат додавали до суміші тригідрофториду етиламонію і триетиламіну при 80-90°C при перемішуванні. Застосовували молярний надлишок гідрофториду триетиламонію і триетиламіну до діетил 2-хлормалонату. Отриману в результаті суміш перемішують при 100°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували і розбавляли водою. Продукт екстрагували ксилолом. Фази розділяли і органічну фазу концентрували, одержуючи діетил 2-фтормалонат у вигляді залишку, що застосовували далі без додаткового очищення.

5-Фторпіримідин-4,6-діол



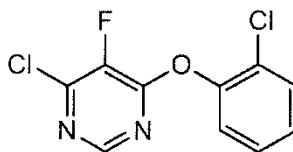
- [68] Розчин діетил 2-фтормалонату у формаміді додавали до розчину, що містить молярний надлишок метилату натрію в метанолі, нагрівали при 65 °C протягом більше, ніж 4 години. Коли реакція завершувалася, додавали воду. Суміш підкислювали хлороводною кислотою, осаджуючи продукт. Продукт збирали фільтруванням, промивали водою і ретельно сушили, одержуючи 5-фторпіримідин-4,6-діол (75 %) у вигляді твердого залишку.

4,6-дихлор-5-фторпіримідин



- [69] 5-фторпіримідин-4,6-діол суспендували в надлишку оксихлориду фосфору, і суміш нагрівали при перемішуванні при 85°C протягом 4 годин до припинення виділення хлороводню. До даної суміші додавали трихлорид фосфору протягом 15 хвилин, з наступним еквімолярним додаванням газоподібного хлору протягом 1-2 годин. Суміш нагрівали до 105-108°C і перемішували до припинення утворення газоподібних продуктів. Суміш концентрували до залишку, видаляючи надлишок POCl₃ при тиску 150-200 мбар. Потім залишок переганяли при тиску 0,5 мбар при приблизно 40°C, одержуючи 4,6-дихлор-5-фторпіримідин (82 %) у вигляді рідини.

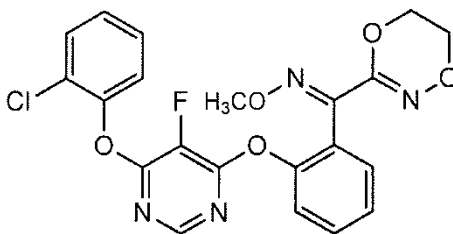
4-Хлор-6-(2-хлорфенокси)-5-фторпіримідин (11)



(11)

- [70] До суміші метилізобутилкетону (MIBK), що перемішувалася, (5000 л), карбонату калію (1150 кг, 1,3 екв.) і DCFP (1067 кг, 6,39 кмоль), нагрітої до 65°C, додавали 2-хлорфенол (825 кг, 1,003 екв.) протягом 2 годин. У процесі додавання температура реакційної суміші підвищувалася до 78°C. Перемішування продовжували при 78°C протягом 4 годин. Коли реакція завершувалася, додавали до суміші воду (4000 л), розчиняючи сіль, що утвориться. Після розділення фаз, нижню соляну фазу переносили в установку для очищення відпрацьованої води гідролізом під тиском. 4-хлор-6-(2-хлорфенокси)-5-фторпіримідин (11), що залишився в MIBK, переносили в ємність для зберігання для застосування на кінцевій стадії.

Флуоксастробін



- [71] Розчин О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4) (800 кг, 3,38 кмоль) і DABCO (16 кг, 0,142 кмоль, 0,042 екв.) у воді (650 кг) додавали до розчину 4-хлор-6-(2-хлорфенокси)-5-фторпіримідину (11) в MIBK (3,176 кг, приблизно 28 % по вазі, 3,43 кмоль, 1,015 екв.). До даної суміші додавали карбонат калію (625 кг, 1,34 екв.). Суміш нагрівали при 70°C протягом 3 годин. Додавали до гарячої суміші воду (приблизно 2500 кг), розчиняючи всі солі, що утворилися. Фази розділяли. Нижню соляну фазу переносили в установку для очищення відпрацьованої води гідролізом під тиском. Органічну фазу із продуктом упарювали до приблизно 1/3 його первинного об'єму. Суміш охолоджували до 20°C.

Додавали метанол, осаджуючи продукт. Суспензію охолоджували до 5°C, фільтрували, промивали метанолом і сушили, одержуючи флуоксастробін (1430 кг, 92 % на 2 стадії).

[72] ІЧ (см⁻¹, KBr) 3072,99w, 2981,58w, 2936,76s, 2819,79w, 2502,01w, 1601,14s, 1572,37s, 1447,88s, 1305,43m, 1268,11m, 1217,15m, 1191,21m, 1092,60m, 1049,05m, 1001,26w, 910,25w, 762,81w.

[73] ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 3,846(c, 3H), 4,170-4,160 (т, J=4 Гц, 2H), 4,464-4,484 (т, J=4 Гц, 2H), 7,261-7,295 (м, 2H), 7,322-7,409 (2, 4H), 8,069 (с, 1H). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) 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.

[74] MS (EI) m/z 459,1 (M+1); MS2 (EI) m/z 427,1, 383,0, 366,9, 342,1, 306,2, 246,0, 231,1, 188,0. HPLC (площа %): 99,40 %. Тпл 108-112°C.

[75] Припускається, що даний винахід включає всі ізотопи атомів, що зустрічаються в даних сполуках. Ізотопи включають атоми, які мають однаковий атомний номер, але різні масові числа. Як загальний приклад і без обмеження, ізотопи водню включають тритій і дейтерій, і ізотопи вуглецю включають ¹¹C, ¹³C і ¹⁴C.

[76] Термінологія, застосовувана в даному винаході, наведена тільки з метою опису конкретних варіантів здійснення і не передбачається такою, що обмежує. Як застосовують у даному винаході, припускається, що одиничні форми "a", "an" і "the" включають множинні форми, включаючи "щонайменше один", якщо вміст явно не диктує протилежного. "Або" означає "і/або." Як застосовують у даному винаході, термін "і/або" включає будь-яку і всі комбінації одного або більше з об'єднаних перерахованих пунктів. Крім того, ясно, що термін "містить" і/або "який містить" або "включає" і/або "включаючи", при застосуванні в даному описі, означають наявність вказаних ознак, ділянок, цілих, стадій, операцій, елементів і/або компонентів, але не виключають наявності або додавання однієї або більше інших ознак, ділянок, цілих, стадій, операцій, елементів, компонентів, і/або груп.

[77] Терміни "a" і "an" не означають обмеження кількості, але скоріше означають наявність щонайменше одного з перерахованих елементів. Термін "або" означає "і/або". Необмежена перехідна фраза "включаючи" включає проміжну перехідну фразу "що складається по суті з" і замкнуту фразу "що складається з". Пункти формули винаходу, що перераховують одну з даних трьох перехідних фраз або перехідну фразу, що чергується, таку як "що містить" або "що включає", можна записувати з будь-якою іншою перехідною фразою, якщо явно не виключено за контекстом або даною галуззю техніки. Перерахування діапазонів величин передбачається просто для того, щоб служити стенографічним способом для окремого перерахування кожної окремої величини, що потрапляє в межі діапазону, якщо не вказано інакше в даному винаході, і кожен окрему величину включають у даний винахід, так якби вона окремо перераховувалася в даному винаході. Кінцева величина всіх діапазонів включена в діапазон, і їх незалежно можна комбінувати. Всі способи, описані в даному винаході, можна здійснювати в підходящому порядку, якщо не зазначено інакше в даному винаході або інакше явно не суперечить за контекстом. Застосування будь-якого і всіх прикладів, або мови прикладів (наприклад, "такий як"), передбачається просто для кращої ілюстрації даного винаходу і не накладає обмеження на об'єм даного винаходу, якщо не зазначено інакше. Мову опису не слід розглядати як таку, що вказує на будь-який незаявлений елемент як суттєвий для здійснення на практиці даного винаходу, як застосовують у даному винаході. Якщо не визначено інакше, технічні і наукові терміни, що застосовуються в даному винаході, мають ті ж значення, які зазвичай відомі фахівцям в галузі техніки, до якої належить даний винахід.

[78] Як застосовують у даному винаході, термін "галоген" належить до фтору, хлору, бромоводню або йоду.

[79] Якщо не визначено інакше, всі терміни (включаючи технічні і наукові терміни), що застосовуються в даному винаході, мають значення, зазвичай відомі фахівцям в даній галузі техніки, до якої належить даний опис. Крім того, ясно, що терміни, такі як терміни, які визначені в загальноприйнятих словниках, варто інтерпретувати як такі, що мають значення, яке відповідає їх значенню в контексті релевантної галузі техніки і даного винаходу, і не слід інтерпретувати їх в ідеалізованому або надмірно формальному сенсі, якщо явно не визначено в даному винаході.

Тоді як даний винахід описаний з посиланням на зразковий варіант здійснення, фахівцям в даній галузі техніки ясно, що різні зміни можна вносити, і їх елементи можна замінювати на еквіваленти, не виходячи за межі обсягу даного винаходу. Крім того, можна вносити багато модифікацій, пристосовуючи конкретну ситуацію або матеріал до принципів даного винаходу, не виходячи за межі його суттєвого обсягу. Отже, припускається, що даний винахід не

обмежується конкретним варіантом здійснення, описаним як переважний варіант, що припускається для здійснення даного винаходу, але що даний винахід буде включати всі варіанти здійснення, що потрапляють у межі обсягу прикладеної формули винаходу.

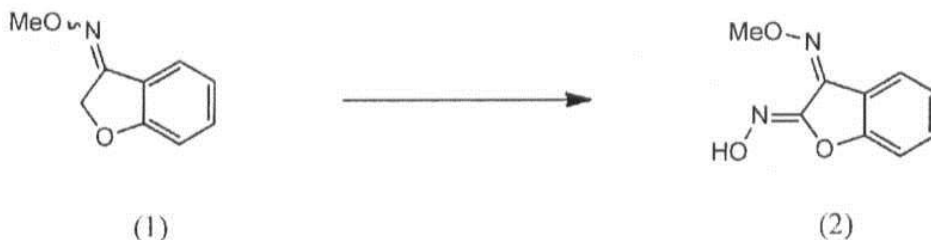
5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону, що включає:

10

(i) реакцію О-метилоксиму бензофуран-3(2Н)-ону (1) щонайменше з одним нітритом, вибраним з н-бутилнітриту і трет-бутилнітриту, у присутності алкоксиду металу та біполярного апротонного розчинника, одержуючи сполуку, де один ізомер переважає, і О³-метилдіоксим (2Z,3Z)-2,3-бензофурандіону (2) являє собою основний ізомер:



15

(ii) реакцію О³-метилдіоксиму (2Z,3Z)-2,3-бензофурандіону (2) з 2-галогенетанолом, одержуючи О²-(2-гідроксietил)-О³-метилдіоксим (2Z,3Z)-бензофуран-2,3-діону (3); і



20

(iii) реакцію О²-(2-гідроксietил)-О³-метилдіоксиму (2Z,3Z)-бензофуран-2,3-діону (3) з кислотою, одержуючи О-метилоксим (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4):

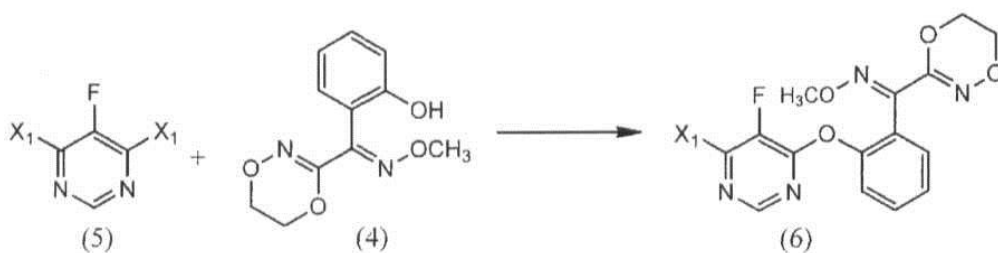


25

2. Спосіб за п. 1, який додатково включає:

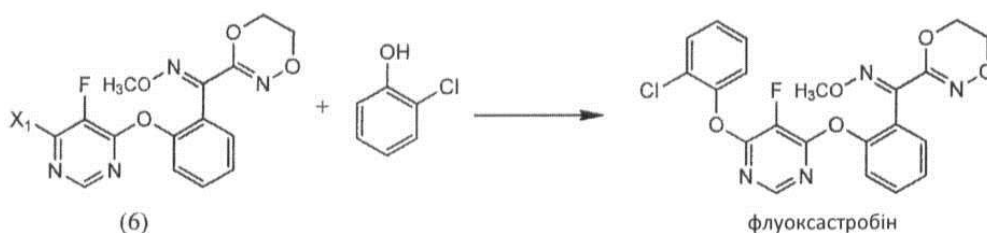
30

(iv) реакцію 4,6-дигалоген-5-фторпіримідину (5), у якому кожен Х₁ являє собою галоген, з О-метилоксимом (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4), необов'язково в присутності першого розчинника і необов'язково в присутності основи, одержуючи О-метилоксим (Е)-(2-((6-галоген-5-фторпіримідин-4-іл)окси)феніл)(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)метанону (6):



3. Спосіб за п. 2, який додатково включає:

- 5 (v) реакцію О-метилоксиму (Е)-(2-((6-галоген-5-фторпіримідин-4-іл)окси)феніл)(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)метанону (6), де X_1 являє собою галоген, з 2-хлорфенолом, необов'язково в присутності другого розчинника і необов'язково в присутності основи, одержуючи флуоксастробін:



10

де перший і другий розчинники можуть бути однаковими або різними.

4. Спосіб за п. 1, де кислота являє собою хлористоводневу кислоту.

5. Спосіб за п. 1, де алкоксид металу являє собою алкоксид натрію, алкоксид калію або їх комбінацію.

15

6. Спосіб за п. 1, де виділяють О³-метилдіоксим (2Z,3Z)-2,3-бензофурандіону (2), О²-(2-гідроксіетил)-О³-метилдіоксим (2Z,3Z)-бензофуран-2,3-діону (3) і О-метилоксим (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4), і виділення О³-метилдіоксиму (2Z,3Z)-2,3-бензофурандіону (2), О²-(2-гідроксіетил)-О³-метилдіоксиму (2Z,3Z)-бензофуран-2,3-діону (3) і О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4) не включає перекристалізацію або хроматографію, і де чистота виділеного О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4) становить 99 % або більше.

20

7. Спосіб за п. 1, де виділення О³-метилдіоксиму (2Z,3Z)-2,3-бензофурандіону (2), О²-(2-гідроксіетил)-О³-метилдіоксиму (2Z,3Z)-бензофуран-2,3-діону (3) і О-метилоксиму (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4) здійснюють при температурі 0 °C або вище.

25

8. Спосіб за п. 3, де кожен X_1 являє собою хлор.

9. Спосіб за п. 8, де реакцію 4,6-дигалоген-5-фтор-піримідину (5) з О-метилоксимом (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4) здійснюють у присутності третинного аміну.

30

10. Спосіб за п. 9, де третинний амін являє собою 1,4-дізабіцикло[2,2,2]октан.

11. Спосіби за п. 3, де стадії (iv)-(v) здійснюють у вигляді способу без виділення, і перший і другий розчинники є однаковими.

12. Спосіб за п. 1, де реакцію О-метилоксиму бензофуран-3(2H)-ону (1) щонайменше з одним нітритом або реакцію О³-метилдіоксиму (2Z,3Z)-2,3-бензофурандіону (2) з 2-галогенетанолом здійснюють у присутності апротонного біполярного розчинника.

35

13. Спосіб за п. 12, де апротонний біполярний розчинник являє собою N,N-диметилформамід, диметилсульфоксид, N-метил-2-піролідон або їх комбінацію.

14. Спосіб за п. 1, де вміст О³-метилдіоксиму (2Z,3Z)-2,3-бензофурандіону (2) у суміші (3E)- і (3Z)-ізомерів становить 94-98 %.

40

15. Спосіб за п. 1, де реакцію О²-(2-гідроксіетил) О³-метилдіоксиму (2Z,3Z)-бензофуран-2,3-діону (3) з кислотою здійснюють у складноєфірному розчиннику.

16. Спосіб за п. 15, де складноєфірний розчинник являє собою н-бутилацетат.

17. Спосіб за п. 11, де розчинник являє собою кетонний розчинник.

18. Спосіб за п. 17, де розчинник являє собою метилізобутилкетон.

45

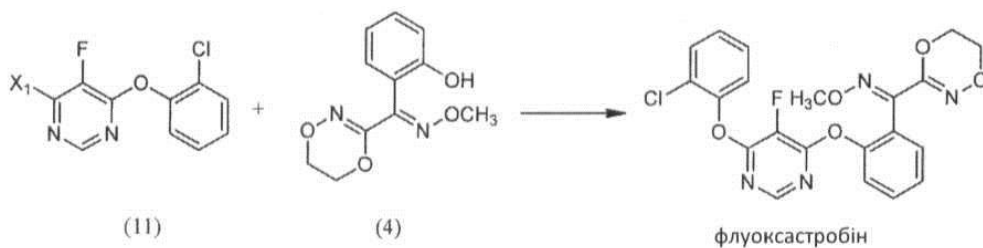
19. Спосіб за п. 11, де основа являє собою карбонат металу.

20. Спосіб за п. 19, де карбонатна основа являє собою карбонат калію.

21. Спосіб за п. 1, що додатково включає:

(iv) реакцію 4-галоген-6-(2-хлорфенокси)-5-фторпіримідину (11), де X_1 являє собою галоген, з О-метилоксимом (Е)-(5,6-дигідро-1,4,2-діоксазин-3-іл)(2-гідроксифеніл)метанону (4), необов'язково в присутності розчинника і необов'язково в присутності основи, одержуючи флуоксастробін:

5



22. Спосіб за п. 21, де розчинник являє собою кетонний розчинник.

23. Спосіб за п. 21, де розчинник являє собою метилізобутилкетон (MIBK).

10

24. Спосіб за п. 21, де основа являє собою карбонат металу.

25. Спосіб за п. 21, де основа являє собою карбонат натрію або карбонат калію.

26. Спосіб за будь-яким з пп. 21-25, де X_1 являє собою хлор.