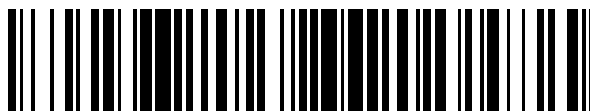


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 675 892**

51 Int. Cl.:

C07D 239/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2014 PCT/DK2014/050145**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.12.2014 WO14190997**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2014 E 14729204 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 3004066**

54 Título: **Procedimiento de preparación de derivados de 4,6-bis (ariloxi) pirimidina**

30 Prioridad:

28.05.2013 EP 13169497

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

13.07.2018

73 Titular/es:

**CHEMINOVA A/S (100.0%)
Thyborønvej 78
7673 Harboøre, DK**

72 Inventor/es:

LINDSAY, KARL BERNHARD

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 675 892 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

Procedimiento de preparación de derivados de 4,6-bis (ariloxi) pirimidina

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para producir derivados de 4,6-bis(ariloxi)pirimidinas. El procedimiento se realiza en agua como medio de reacción y catalizado por uno o más catalizadores de amina terciaria. El uso de uno o más catalizadores de amina terciaria en combinación con agua como medio de reacción hace que el procedimiento sea más deseable que los métodos de producción conocidos, ya que es más respetuoso con el medio ambiente y reduce los costes de producción.

10

Antecedentes

15 Un método de preparación del compuesto activo fungicida azoxistrobina se describe en la Publicación de la Patente Internacional No. WO 98/18767 en el que se usa agua como el único medio de reacción. Sin embargo, el procedimiento proporciona rendimientos relativamente bajos y requiere un largo tiempo de reacción. Para aumentar el rendimiento, se añade fluoruro de potasio a la mezcla de reacción, pero el fluoruro de potasio es altamente tóxico y corrosivo para los metales y, por lo tanto, no es deseable para una aplicación a gran escala. Como se ve a partir de los resultados proporcionados en el documento WO 98/18767, los rendimientos de producción elevados de azoxistrobina sin usar fluoruro de potasio solo se pueden obtener sustituyendo agua como medio de reacción con un solvente orgánico tal como tolueno. A escala de laboratorio, también se han proporcionado altos rendimientos de azoxistrobina cuando se lleva a cabo la reacción como una masa fundida, esto es, sin medio de reacción. Sin embargo, este procedimiento no es ventajoso a gran escala de producción debido a ambas dificultades en la agitación de la masa fundida, pero también es difícil solubilizar los compuestos orgánicos, esto es, los materiales de partida y los productos durante la purificación, lo que da como resultado rendimientos bajos.

25

El uso de 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano (denominado DABCO) como catalizador en la preparación de derivados asimétricos de 4,6-bis (ariloxi) pirimidina se describe en la Publicación de la Patente Internacional No. WO 2001/72719. El uso de DABCO como catalizador aumenta el rendimiento y reduce el tiempo de reacción. Se dice que el procedimiento se lleva a cabo en un solvente orgánico. Sin embargo, el procedimiento también se puede realizar en un sistema acuoso de dos fases en el que se dice que es ventajoso eliminar el agua de nuevo durante la reacción. Los cosolventes apropiados para uso en dicho sistema acuoso de dos fases se dice que son solventes que son al menos parcialmente inmiscibles en agua.

30

35 El uso de una baja carga catalítica de DABCO se describe en la Publicación de la Patente Internacional No. WO 2006/114572 cuando se producen derivados asimétricos de 4,6-bis (ariloxi) pirimidina. El procedimiento se lleva a cabo preferiblemente en un solvente orgánico. De nuevo se afirma que el procedimiento también se puede realizar en un sistema acuoso de dos fases en el que es ventajoso eliminar el agua durante la reacción. Los cosolventes apropiados para uso en dicho sistema acuoso de dos fases son solventes que son al menos parcialmente inmiscibles en agua.

40

Los compuestos basados en quinuclidina o N-metilpirrolidina 3-sustituidos se han descrito en la Publicación de la Patente Internacional No. WO 2008/043977 como catalizadores exitosos usados para producir derivados asimétricos de 4,6-bis (ariloxi) pirimidina. El procedimiento descrito se lleva a cabo preferiblemente en un solvente orgánico, pero el procedimiento también se puede realizar en un sistema acuoso de dos fases en el que es ventajoso eliminar el agua durante la reacción. Los cosolventes apropiados para uso en dicho sistema acuoso de dos fases son solventes que son al menos parcialmente inmiscibles en agua.

45

Un método alternativo para producir azoxistrobina se describe en la Publicación de la Patente Internacional No. WO 2008/075341. El procedimiento comprende un procedimiento de 4 etapas en el que la primera etapa comprende la reacción de un derivado de fenol con una base en un solvente orgánico para obtener una sal de fenolato, en el que se elimina agua de la mezcla de reacción durante la reacción. La segunda y tercera etapa comprende la adición del sustrato aromático a la mezcla de reacción y, por consiguiente, la aplicación de calor a la mezcla. La etapa final y la cuarta, comprenden la eliminación del solvente y el aislamiento y la purificación del sustrato.

50

55 En la Solicitud de la Patente de los Estados Unidos publicada como US 2010/0179320-A1, se describe otro procedimiento alternativo para la fabricación de azoxistrobina. Este procedimiento implica una etapa de formulación de un compuesto intermedio de azoxistrobina en presencia de un ácido de Lewis seguido de una etapa de metilación.

60

Descripción de la invención

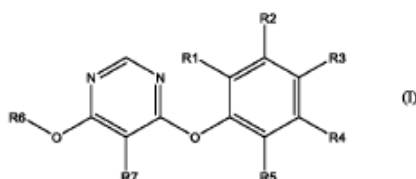
La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de derivados asimétricos de 4,6-bis(ariloxi)pirimidinas.

65 La mayoría de los documentos de la técnica anterior describen que el agua no es ventajosa y debe eliminarse para producir derivados de 4,6-bis(ariloxi)pirimidinas con altos rendimientos. El aislamiento y purificación del producto

final, por ejemplo azoxitrobina, se ha encontrado desafiante en diversos solventes orgánicos. Sorprendentemente, sin embargo, ahora se ha encontrado que se puede llevar a cabo una reacción a base de agua sustancialmente libre de solventes orgánicos, esto es, menos del 10% p/p en comparación con el contenido del medio de reacción, proporcionando rendimientos excelentes mediante la adición de una o más catalizadores de aminas terciarias para el medio de reacción. Esto proporciona una reacción limpia y produce el producto deseado en altos rendimientos. Además, se ha encontrado que el agua proporciona un tratamiento más fácil y conveniente del producto final (I), por ejemplo, azoxitrobina.

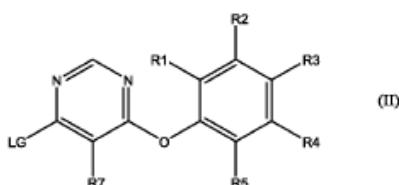
5 El uso de agua como medio de reacción es más conveniente debido a su bajo coste y es mucho más respetuoso con el medio ambiente en comparación con el uso de un solvente orgánico.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I)



15 que comprenden ya sea:

a) la reacción de un compuesto de fórmula general (II)



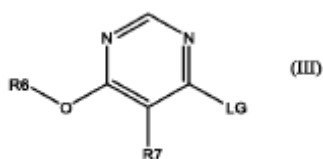
20 con un alcohol de fórmula general R6-OH, o una sal del mismo,

i) en presencia de entre 0.05 y 40% en moles de uno o más catalizadores de amina terciaria; y

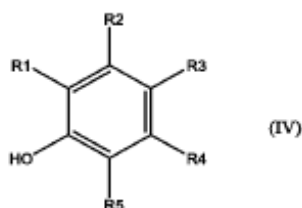
25 ii) uso de agua como medio de reacción y en el que el medio de reacción contiene menos de 10% p/p de solvente orgánico;

o

30 b) la reacción de un compuesto de fórmula general (III)



35 con un compuesto de fórmula general (IV)



o una sal del mismo,

40 i) en presencia de entre 0.05 y 40% en moles de uno o más catalizadores de amina terciaria; y

ii) uso de agua como medio de reacción y en el que el medio de reacción contiene menos de 10% p/p de solvente orgánico;

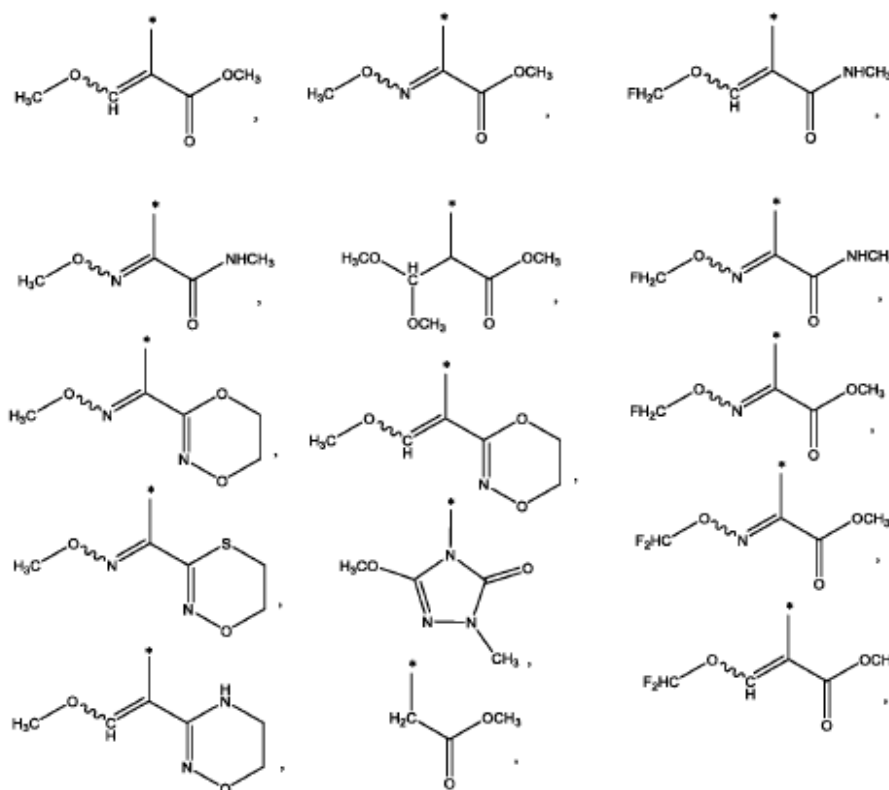
en la que:

5 LG representa cualquier grupo saliente apropiado conocido en la técnica. Está dentro de las habilidades de un profesional ordinario seleccionar un grupo saliente apropiado. Los grupos salientes típicos LG incluyen halógeno, preferiblemente cloro o bromo;

10 alcoxi C1-C6, preferiblemente metoxi o etoxi; alquilsulfoniloxi C1-C6 tal como metilsulfoniloxi; haloalquilsulfoniloxi C1-C6 tal como trifluorometilsulfoniloxi; arilsulfoniloxi tal como fenilo o naftilsulfoniloxi, donde el radical arilo puede estar sustituido, si es apropiado, con uno o más grupos halógeno o alquilo C1-6, tales como fenilsulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y p-Cl-fenilsulfoniloxi. LG es preferiblemente cloro, bromo, alquilo C1-C6 o fenilsulfoniloxi siendo el más preferido el cloro.

15 R1, R2, R3 y R4 representan, independientemente uno del otro, hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilcarbonilo, formilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, u opcionalmente alquilo sustituido con halógeno, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo;

20 R5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilcarbonilo, formilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, u opcionalmente alquilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo sustituido con halógeno, o uno de los siguientes radicales:

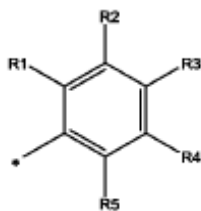


25 en los que * indica el punto de unión al radical fenilo de fórmula (I);

R6 es arilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido, o una sal del mismo;

30 R7 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo;

con la condición de que R6 y el radical:

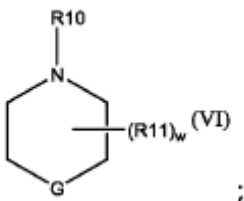


sean diferentes el uno del otro.

5 El catalizador usado según la invención es una o más aminas terciarias. Por una amina terciaria se entiende un compuesto que comprende un átomo de nitrógeno que tiene tres sustituciones diferentes de hidrógeno, esto es, aminas de la fórmula R'R''R'''N donde R', R'' y R''' son cada uno independientemente alquilo C1-C10 (especialmente C1-C8), cicloalquilo C3-C6, arilo (especialmente fenilo) o arilo alquilo (C1-C4) (especialmente bencilo); o dos o tres de R', R'' y R''' se unen junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar uno, dos o tres anillos alicíclicos de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente condensados y opcionalmente conteniendo un segundo o tercer átomo de nitrógeno del anillo. Estos sustituyentes pueden comprender uno o más sustituyentes independientemente uno del otro. En una realización preferida de la invención, la amina terciaria es una amina cíclica, esto es, una amina de fórmula R'R''R'''N en la que dos o tres de R', R'' y R''' se unen con el átomo de nitrógeno a los que están unidos para formar uno, dos o tres anillos alicíclicos de 5, 6 o 7 miembros condensados opcionalmente y que opcionalmente contienen un segundo o tercer átomo de nitrógeno en el anillo. De nuevo, estas aminas cíclicas pueden comprender uno o más sustituyentes, por ejemplo como se define en este documento.

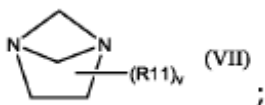
En una realización preferida de la invención, se proporciona un procedimiento en el que el catalizador se elige entre uno o más de los siguientes compuestos según las fórmulas generales VI a XIV:

20 una molécula a base de piperidina de fórmula general (VI)



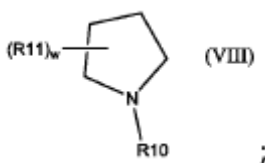
o

25 una molécula a base de 1,4-diazabicyclo [2.1.1] hexano de fórmula general (VII)



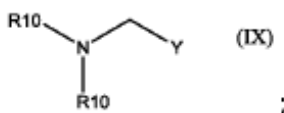
o

30 una molécula a base de pirrolidina de fórmula general (VIII)



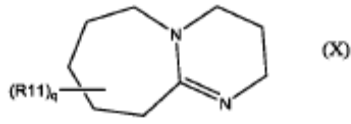
o

35 una molécula a base de aminas terciarias de fórmula general (IX)



o

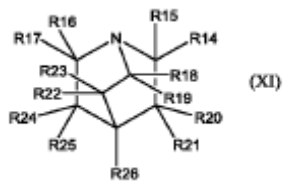
una molécula a base de azepina de fórmula general (X)



5

o

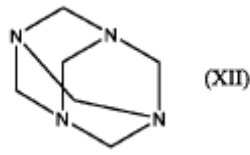
una molécula a base de quinuclidina de fórmula general (XI)



10

o

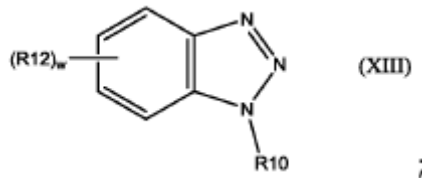
una hexametilentetramina de la fórmula (XII)



15

o

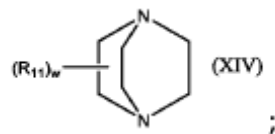
una molécula a base de triazol de fórmula general (XIII)



20

o

una molécula a base de 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano de fórmula general (XIV)



en la que:

25 q es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

v es 0, 1, 2 o 3;

w es 0, 1, 2, 3 o 4;

30

X es halógeno;

Y es CH₂N(CH₃)₂, H o alquilo C₁-C₄;

35

G es C, S, O o N;

R10 representa, independientemente, alquilo lineal o ramificado, bencilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alquilcarbonilo, alilo, formilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo,

alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, u opcionalmente alquilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo sustituido con halógeno;

5 R11 representa, independientemente, un puente de carbono sustituido o no sustituido de 1-3 átomos de carbono, o representa independientemente alquilo lineal o ramificado, bencilo, alcoxi, alcohol, alqueno, carbonilo o carboxilato sustituido o no sustituido;

10 R12 representa, independientemente, $N(CH_3)_2$, heterociclilo C3-C6 sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, alquilo, halógeno, ciano, nitro, alquilcarbonilo, formilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo lineal o ramificado, o representa opcionalmente alquilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo o alquilsulfonilo sustituidos con halógeno;

R13 representa un alquilo C1-C18 lineal o ramificado;

15 R14, R15, R16, R17, R18 y R19 representan, independientemente uno del otro, hidrógeno, halógeno, metilo, metoxi, metileno o ciano; o, independientemente, R14 y R15, R16 y R17, R18 y R19 juntos forman $=O$, $=S$, $-N$ o $=C(R30)$ (R31), en el que R30 y R31 son, independientemente, hidrógeno o R10;

20 R20, R21, R22, R23, R24 y R25 representan, independientemente uno del otro, grupos hidrógeno, halógeno, alqueno, alquino, alquilcarbonilo, formilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo o arilo alquilsulfonilo, heterociclilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo, sililoxi opcionalmente sustituido o, independientemente, R20 y R21, R22 y R23 y R24 y R25 juntos forman $=O$, $=S$, $=N$ o $=C(R30)(R31)$, en el que R30 y R31 son, independientemente, hidrógeno o R10;

25 R26 representa grupos hidrógeno, halógeno, alqueno, alquino, alquilcarbonilo, formilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfinilo o arilo alquilsulfonilo, heterociclilo, cicloalquilo, alcoxi, ariloxi, cicloalquilo o sililoxi opcionalmente sustituido;

30 En otra realización preferida de la invención, se proporciona un procedimiento en el que el catalizador se elige entre uno o más de los siguientes compuestos según las fórmulas generales VI a XIV:

35 compuestos de fórmula general (VI) en la que w es 0, 1 o 2; G es ya sea C u O; R10 es alquilo, preferiblemente C1-C4, lo más preferiblemente metilo; R11 es un puente de carbono sustituido o no sustituido de 1-3 átomos de carbono, o es independientemente alquilo C1-C4 lineal o ramificado, preferiblemente 1 átomo de carbono en puente; o

compuestos de la fórmula general (VII) en la que w es 0 o 1; R11 es un alquilo lineal o ramificado, preferiblemente alquilo C1-C4 lineal o ramificado, y más preferiblemente metilo; o

40 compuestos de la fórmula general (VIII) en la que w es 0 o 1; R10 es alquilo C1-C6 lineal o ramificado, alilo o bencilo sustituido o no sustituido, preferiblemente alquilo C1-C3 lineal, alilo, bencilo no sustituido, más preferiblemente metilo, alilo o bencilo no sustituido; R11 es un alquilo, carbonilo o alqueno lineal o ramificado, preferiblemente alquilo C1-C4 lineal o ramificado, y más preferiblemente metilo; o

45 compuestos de fórmula general (IX) en la que R10 es alquilo C1-C8 lineal o ramificado, preferiblemente alquilo C1-C4 lineal o ramificado, y más preferiblemente metilo o etilo; Y es $CH_2N(CH_3)_2$, H o alquilo C1-C4, preferiblemente $CH_2N(CH_3)_2$, H o metilo y más preferiblemente $CH_2N(CH_3)_2$, o H; o

50 compuestos de la fórmula general (X) en la que q es 0 o 1; R11 es alquilo C1-C4, preferiblemente metilo o etilo, y más preferiblemente metilo; o

compuestos de fórmula general (XI) en la que el compuesto es quinuclidina, 3-quinuclidinol o 3-quinuclidinona, o una sal de ácido de los mismos; o

55 el compuesto de fórmula (XII) es hexametilentetramina; o

compuestos de la fórmula general (XIII) en la que w es 0 o 1; R10 es hidroxilo, alcoxilo o alquilo C1-C4, preferiblemente hidroxilo, metoxi o metilo y más preferiblemente hidroxilo; R12 es halógeno, ciano, nitro, alcoxi, alquilo C1-C4, preferiblemente halógeno, ciano, nitro o metilo; o

60 compuestos de fórmula general (XIV) en la que w es 0, 1 o 2; R11 es un alquilo lineal o ramificado, preferiblemente alquilo C1-C4 lineal o ramificado, y más preferiblemente metilo;

En una realización más preferida de la invención, el catalizador se elige entre uno o más de los siguientes compuestos:

Un compuesto de fórmula general (VI) que es N-metilpiperidina o N-metilmorfolina.

Un compuesto de fórmula general (VII) que es 1,4-diazabicyclo [2.1.1] hexano.

Un compuesto de fórmula general (VIII) que es (1-metilpirrolidin-2-il) metanol, 1-alilpirrolidina, metil metilprolinato, N-metilpirrolidina o metil bencilprolinato.

Un compuesto basado en la fórmula general (IX) que es N, N, N', N'-tetrametilmetano-diamina o trietilamina.

Un compuesto de fórmula general (X) que es 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido- [1.2-a] azepina.

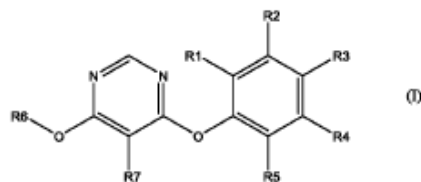
Un compuesto de fórmula general (XII) que es hexametilentetramina.

Un compuesto de fórmula general (XIII) que es 1H-benzo [d] [1.2.3] triazol-1-ol.

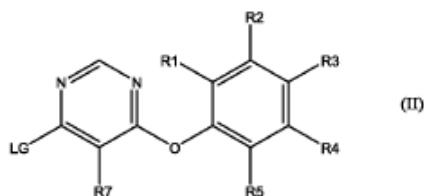
Un compuesto de fórmula general (XIV) que es 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano (también denominado DABCO).

En una realización más preferida de la invención, se proporciona un procedimiento en el que el catalizador se elige entre uno o más de los siguientes compuestos: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, hexametilentetramina, 1,4-diazabicyclo[2.1.1]hexano, quinuclidina, 3-quinuclidinol o 3-quinuclidinona.

En una realización más preferida de la invención, se proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I)



que comprenden la reacción de un compuesto de fórmula general (II)



con un alcohol de fórmula general R6-OH, o una sal del mismo,

i) en presencia de entre 0.05 y 40% en moles de uno o más catalizadores de amina terciaria; y

ii) uso de agua como medio de reacción que está sustancialmente libre de solventes orgánicos;

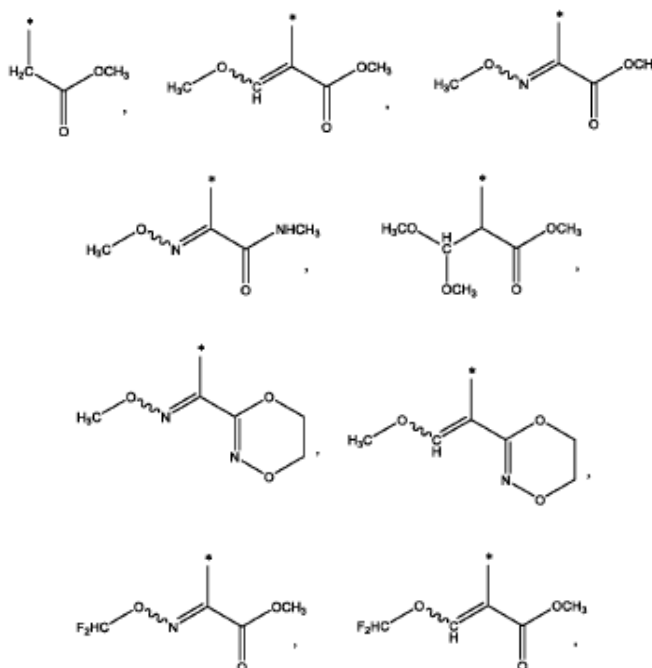
En una realización preferida de la invención, se proporciona un procedimiento en el que:

LG representa cualquier grupo saliente apropiado conocido en la técnica. Está dentro de las habilidades de un profesional ordinario seleccionar un grupo saliente apropiado. Los grupos salientes típicos LG incluyen halógeno, preferiblemente cloro o bromo; alcoxi C1-C6, preferiblemente metoxi o etoxi; alquilsulfoniloxi C1-C6 tal como metilsulfoniloxi; haloalquilsulfoniloxi C1-C6 tal como trifluorometilsulfoniloxi; arilsulfoniloxi tal como fenilo o naftilsulfoniloxi, donde el radical arilo puede, si es apropiado, ser sustituido por uno o más grupos halógeno o alquilo C1-6, tales como fenilsulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y p-Cl-fenilsulfoniloxi. LG es preferiblemente cloro, bromo, alquilo C1-C6 o fenilsulfoniloxi siendo el más preferido el cloro.

R1, R2, R3 y R4 son, independientemente, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, acetilo, propionilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, metilo, etilo, n- o i-propilo, n-, i-, s- o t-butilo, metoxi, etoxi, n- o i-propoxi, metiltio, etiltio, metilsulfino, etilsulfino, metilsulfonilo, etilsulfonilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroclorometoxi, trifluoroetoxi, difluorometiltio, difluoroclorometiltio, trifluorometiltio, trifluorometilsulfino o

trifluorometilsulfonilo. Más preferido, se proporciona un procedimiento en el que R1, R2, R3 y R4 son, independientemente, hidrógeno o metilo. Más preferiblemente, R1, R2, R3 y R4 son cada uno hidrógeno.

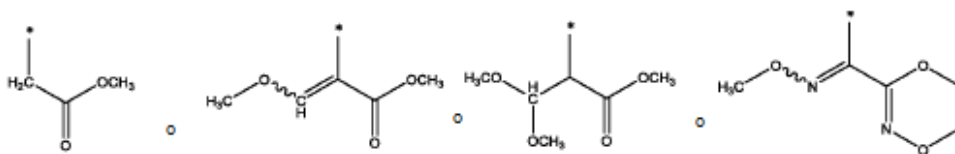
5 En una realización preferida de la invención, se proporciona un procedimiento en el que R5 representa uno de los siguientes radicales:



o una mezcla de los mismos, donde * indica el punto de unión al radical fenilo.

10

R5 más preferido representa uno de los siguientes radicales:



o una mezcla de los mismos, donde * indica el punto de unión al radical fenilo.

15

En una realización preferida de la invención, se proporciona un procedimiento en el que R6 representa uno de los siguientes:

20 un heterociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo, opcionalmente sustituido con halógeno o con alquilo C1-6, alcoxi C1-6, halogenoalquilo C1-6 o halógenoalcoxi C1-6; o

fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono- a pentasustituido con sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que comprende:

25 a. halógeno, ciano, formilo o formilo protegido con acetal (por ejemplo, el acetal de dimetilo o dietilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo) carboxilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, aminocarbonylo;

b. alquilo, oxialquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, dialcoxialquilo, alquiltio, alquilsufinilo o alquilsulfonilo C1-8 de cadena lineal o ramificada que tienen en cada caso de 1 a 8 átomos de carbono;

30

c. alquenilo o alquenilo C2-6 de cadena lineal o ramificada;

d. halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halogenoalquiltio, halogenoalquilsufinilo o halogenoalquilsulfonilo C1-6 de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 13 átomos de halógeno idénticos o diferentes;

35

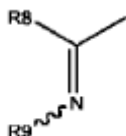
e. halogenoalqueno o halogenoalquenoiloxi C2-6 de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 11 átomos de halógeno idénticos o diferentes;

5 f. dialquilamino, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alcoxicarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilalquil-aminocarbonilo, dialquilaminocarboniloxi, alquenoilcarbonilo o alquinoil-carbonilo C1-6 de cadena lineal o ramificada;

g. cicloalquilo o cicloalquiloiloxi C3-6;

10 h. alqueno C3-4, oxialqueno C2-3 o dioxialqueno C1-C2, doblemente unido cada uno de los cuales está opcionalmente mono a tetra sustituido por sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, oxo, metilo, trifluorometilo y etilo; o

15 i. el radical



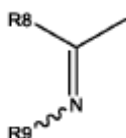
en el cual:

20 R8 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C1-C4 o cicloalquilo C1-C6; y R9 representa hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, fenilo o bencilo; o representa alquilo o alcoxi C1-C4, opcionalmente sustituido con ciano, alcoxi, alquiltio, alquilamino, dialquilamino o fenilo; o representa alquenoiloxi C2-4 o alquinoiloxi; o representa benzoilo, benzoiletlenilo, cinamoilo, heterociclilo; o representa fenilalquilo, fenilalquiloiloxi o heterociclilalquilo, teniendo en cada caso 1 a 3 átomos de carbono en las unidades estructurales alquilo y estando en cada caso opcionalmente mono- a tri-

25 sustituido en la unidad estructural del anillo mediante halógeno y/o alquilo o alcoxi C1-4 de cadena lineal o ramificada.

Más preferiblemente, R6 es fenilo opcionalmente mono a pentasustituido donde los sustituyentes se seleccionan de halógeno, ciano, formilo o formilo protegido con acetal, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, en cada caso alquilo C1-4 de

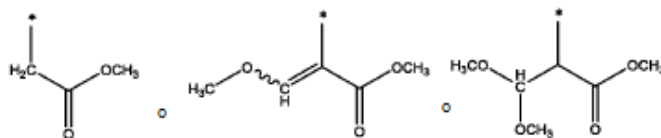
30 cadena lineal o ramificada o halogenoalquilo o representa el radical:



en la que R8 es hidrógeno y R9 es hidroxilo, metoxi o etoxi.

35 Más preferiblemente R6 es 2-cianofenilo (esto es, el alcohol de fórmula general R6-OH es 2-cianofenol).

En una realización preferida de la invención, se proporciona un procedimiento en el que R7 es hidrógeno, flúor o cloro, más preferiblemente hidrógeno. En una realización preferida, R1, R2, R3 y R4 son hidrógeno, R5 es



40 o, o una mezcla de los mismos, R6 es 2-cianofenilo y R7 es hidrógeno.

45 En las definiciones anteriores, y a menos que se especifique lo contrario:

(a) Las cadenas de hidrocarburo saturadas o insaturadas, tales como alquilo, alcanodiilo, alqueno o alquino, pueden ser de cadena lineal o ramificada. Adecuadamente, y a menos que se especifique lo contrario, las cadenas derivadas de alquilo y alquilo tienen de 1 a 10 átomos de carbono y las cadenas derivadas de alqueno y alqueno así como las cadenas derivadas de alquino y alquino tienen de 2 a 10 átomos de carbono. Las cadenas de

50 hidrocarburo pueden incluir heteroátomos (por ejemplo, pueden ser grupos alcoxi, alquiltio o alquilamino) y también

pueden estar mono- o poli-sustituídos por ejemplo, por átomos de halógeno y/o grupos hidroxilo (por ejemplo halogenoalquilo, halogenoalcoxi, hidroxialquilo).

5 (b) Halógeno o halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. Adecuadamente, halógeno o halógeno significa flúor, cloro o bromo. Más adecuadamente, halógeno o halógeno significa flúor o cloro.

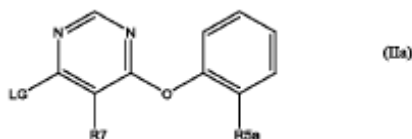
(c) Los grupos arilo son anillos de hidrocarburo aromáticos, mono o policíclicos, tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, antranilo, fenantrilo. Adecuadamente, los grupos arilo son fenilo o naftilo y más adecuadamente son fenilo.

10 (d) Los grupos heterociclilo son compuestos cíclicos saturados o insaturados (y pueden ser aromáticos) en los que al menos un miembro del anillo es un heteroátomo, esto es, un átomo diferente del carbono. Si el anillo contiene una pluralidad de heteroátomos, pueden ser idénticos o diferentes. Los heteroátomos apropiados son oxígeno, nitrógeno o azufre. Los componentes cíclicos pueden formar un sistema de anillo policíclico junto con otros anillos carbocíclicos o heterocíclicos, condensados o puenteados. Adecuadamente, los grupos heterociclilo pueden ser sistemas de anillos mono o bicíclicos, y más adecuadamente, sistemas de anillos aromáticos mono o bicíclicos. Los grupos heterociclilo también pueden estar mono- o polisustituídos, adecuadamente por metilo, etilo o halógeno.

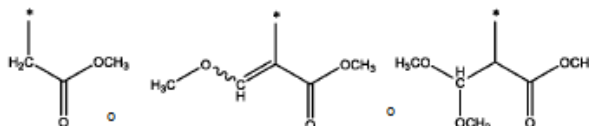
20 (e) Los grupos cicloalquilo son compuestos carbocíclicos saturados, que pueden formar sistemas de anillos policíclicos junto con otros anillos carbocíclicos condensados o puenteados. Los sistemas de anillos policíclicos también pueden estar unidos a grupos heterocíclicos o sistemas de anillos.

Las definiciones de radicales generales o preferidas mencionadas anteriormente se aplican tanto al producto final de fórmula (I) como a los materiales de partida requeridos para la preparación de fórmula (I).

25 En una realización preferida adicional, el procedimiento de la invención comprende reacción de un compuesto de fórmula general (IIa):

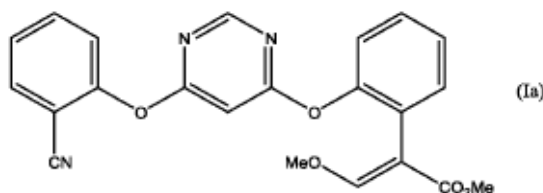


30 en la que LG y R7 son como se definieron previamente, y R5a es uno de los radicales:

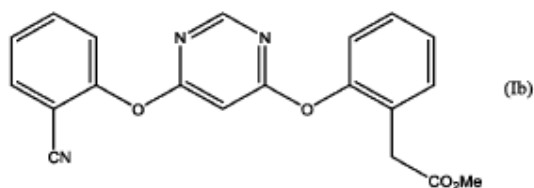


35 con 2-cianofenol, o una sal del mismo (adecuadamente 2-cianofenóxido de sodio o potasio) en presencia de entre 0.05 y 40% en moles de uno o más catalizadores de amina terciaria como se definió anteriormente.

En particular, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de fungicidas de estrobilurina tales como (E)-2-{2-[6- (2-cianofenoxi)-pirimidin-4-iloxi] fenil} -3-metoxiacrilato de metilo (azoxistrobina), según la fórmula (Ia)



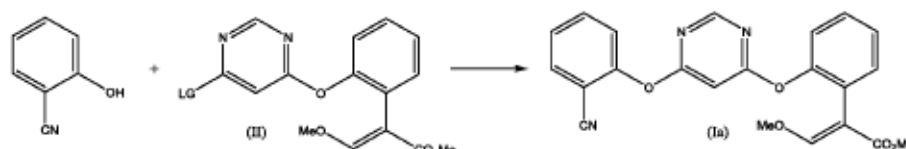
40 o los intermedios de los mismos, tales como 2-{2- [6- (2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil} acetato de metilo (DMA) según la fórmula (Ib).



En una realización muy preferida de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (Ia) que comprende cualquiera:

5

a) la reacción de 2-cianofenol con un compuesto de fórmula (II)



10

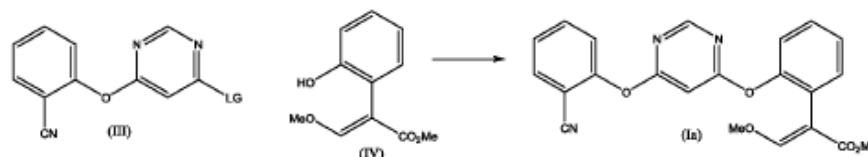
i) en presencia de entre 0.05 y 40% en moles de uno o más catalizadores de amina terciaria; y

ii) uso de agua como medio de reacción que está sustancialmente libre de solventes orgánicos;

o

15

b) la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) o una sal del mismo,



20

i) en presencia de entre 0.05 y 40% en moles de uno o más catalizadores de amina terciaria; y

ii) uso de agua como medio de reacción y en el que el medio de reacción contiene menos de 10% p/p de solvente orgánico;

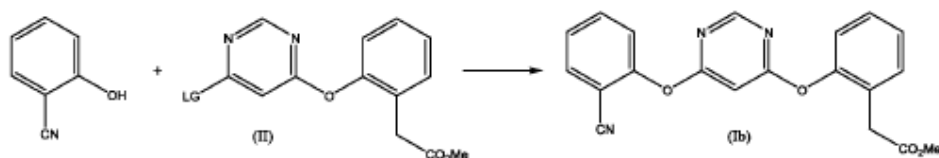
25

en la que LG es como se definió previamente.

Y en aún otra realización muy preferida de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (Ib) que comprende cualquiera:

30

a) la reacción de 2-cianofenol con un compuesto de fórmula (II)



35

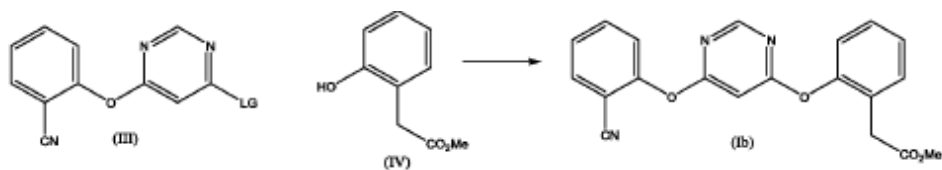
i) en presencia de entre 0.05 y 40% en moles de uno o más catalizadores de amina terciaria; y

ii) uso de agua como medio de reacción y en el que el medio de reacción contiene menos de 10% p/p de solvente orgánico;

o

40

b) la reacción de un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) o una sal del mismo,

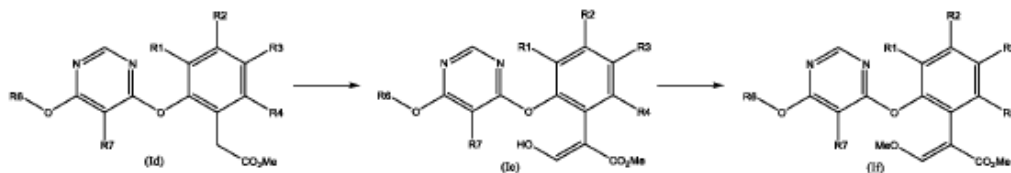


i) en presencia de entre 0.05 y 40% en moles de uno o más catalizadores de amina terciaria; y

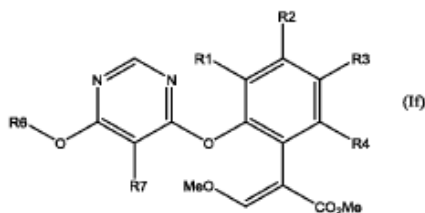
5 ii) uso de agua como medio de reacción y en el que el medio de reacción contiene menos de 10% p/p de solvente orgánico;

en la que LG es como se definió previamente.

10 Si el producto de la invención es un compuesto de fórmula general (Id) (esto es, compuesto (I) en el que R5 es metilpropionato), entonces este compuesto (Id) puede convertirse en el compuesto de fórmula general (If) (esto es, compuesto (I) en el que R5 es 2-(3-metoxi) acrilato de metilo);

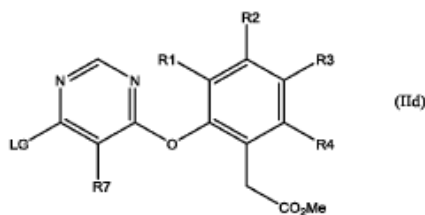


15 De acuerdo con lo anterior, la invención se refiere además a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (If)



20 que comprenden ya sea:

a) la reacción de un compuesto de fórmula general (IId)



25 con un alcohol de fórmula general R6-OH, o una sal del mismo,

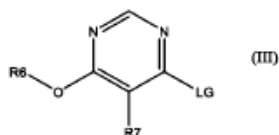
i) en presencia de entre 0.05 y 40% en moles de uno o más catalizadores de amina terciaria; y

30 ii) uso de agua como medio de reacción y en el que el medio de reacción contiene menos de 10% p/p de solvente orgánico;

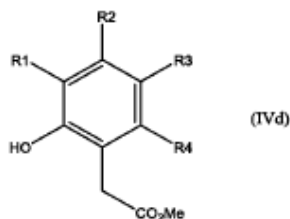
o

b) la reacción de un compuesto de fórmula general (III)

35



con un compuesto de fórmula general (IVd)

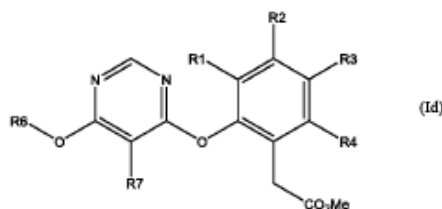


o una sal del mismo,

i) en presencia de entre 0.05 y 40% en moles de uno o más catalizadores de amina terciaria; y

ii) uso de agua como medio de reacción y en el que el medio de reacción contiene menos de 10% p/p de solvente orgánico;

como para preparar un compuesto de fórmula general (Id)



y convertir el compuesto de fórmula general (Id) a través de una etapa de formilación en el compuesto de fórmula general (Ie) y convertir este compuesto de fórmula general (Ie) a través de una etapa de metilación y opcionalmente aislamiento y purificación del compuesto (If);

en la que:

LG, R1, R2, R3, R4, R6 y R7 son como se definieron previamente.

En la preparación de un compuesto de fórmula general (If): el compuesto de fórmula general (Id) se convierte primero a través de una etapa de formilación conducida en un solvente (por ejemplo, solvente orgánico aprótico) en presencia de un agente formilación, un ácido de Lewis, y una base (preferiblemente una base orgánica) a una temperatura que varía desde -20 a 200 °C, de modo que se obtiene el compuesto de fórmula general (Ie). El aislamiento y la purificación del compuesto de fórmula general (Ie) pueden no ser necesarios; sin embargo, esto depende de las condiciones de reacción específicas usadas tanto en las etapas de formilación como de metilación. La etapa de metilación se realiza en presencia de un agente de metilación y un álcali a una temperatura que varía desde -20 a 100 °C para obtener el compuesto de fórmula general (If).

Ejemplos del ácido de Lewis son tetracloruro de titanio, tricloruro de aluminio, cloruro de metilaluminio, cloruro de estaño, cloruro férrico, cloruro de zinc y éter etílico de trifluoruro de boro, preferiblemente tetracloruro de titanio. La cantidad de ácido de Lewis usada debería garantizar la suavidad de la etapa de formilación, por ejemplo, de 0.1 a 6.0 equivalentes molares, preferiblemente de 1.0 a 3.0 equivalentes molares, por 1.00 equivalente molar del compuesto de fórmula general (Id) usado.

Ejemplos del agente de formilación son el formiato de metilo, el formiato de etilo, el ortoformiato de trimetilo y el ortoformiato de trietilo, preferiblemente el ortoformiato de trimetilo. La cantidad del agente de formilación usado debería garantizar la suavidad de la etapa de formilación, por ejemplo, 1.0 a 10.0 equivalentes molares, preferiblemente 1.0 a 3.0 equivalentes molares, por 1.00 equivalente molar del compuesto de fórmula general (Id) usado.

Los ejemplos de la base orgánica son aminas y alcóxidos metálicos, preferiblemente amina terciaria como trimetilamina, trietil amina, tributilamina, diisopropiletilamina, piridina. La cantidad de la base orgánica usada debe garantizar la suavidad de la reacción, por ejemplo, 0.2 a 10.0 equivalentes molares, preferiblemente 2.0 a 6.0 equivalentes molares, por 1.00 equivalente molar del compuesto de fórmula general (Id) usado.

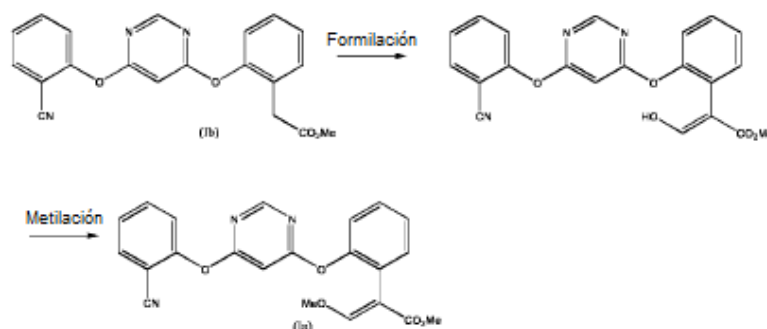
Ejemplos de álcali son hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, metóxido de sodio, etóxido de sodio y butóxido terciario de sodio, preferiblemente hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. La cantidad de álcali usada debería garantizar la suavidad de la etapa de metilación, por ejemplo, 0.8 a 6.0 equivalentes molares, preferiblemente 1.0 a 2.0 equivalentes

molares, por 1.00 equivalente molar del compuesto de fórmula general (Id) usado. Los ejemplos del agente de metilación son sulfato de dimetilo, orto formiato de trimetilo, clorometano, bromometano y yodometano, preferiblemente sulfato de dimetilo. La cantidad del agente de metilación usado debería asegurar la suavidad de la etapa de metilación, por ejemplo, 0.8 a 6.0 equivalentes molares, preferiblemente 1.0 a 3.0 equivalentes molares, por 1.00 equivalente molar del compuesto de fórmula general (Id) usado.

Es preferible realizar la etapa de formilación en un solvente aprótico, que no puede donar ni aceptar protones. El ejemplo de solvente aprótico incluye hidrocarburo halogenado, benceno, hidrocarburo saturado, dimetilsulfóxido, preferiblemente hidrocarburo halogenado tal como dicloroetano, diclorometano, triclorometano y clorobenceno.

El medio apropiado para conducir la etapa de metilación puede ser un solvente polar o no polar, tal como benceno, tolueno, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, metanol, etanol, butanol, éter etílico, 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de propilo y acetato de butilo.

En una realización preferente, el compuesto de fórmula general (Id) es el compuesto de fórmula (Ib) y el compuesto de fórmula general (If) es el compuesto de fórmula (Ia), esto es, un procedimiento que comprende lo siguiente secuencia como se muestra a continuación:



Los materiales de partida R6-OH y los compuestos de fórmulas (II), (III), (IV) y el producto final de fórmula (I) pueden estar presentes como isómeros puros de diferentes formas isoméricas posibles, por ejemplo isómeros E o Z o, según corresponda, como mezclas de diferentes formas isómeras posibles, en particular de heteroisómeros, tales como, por ejemplo, mezclas E/Z.

El procedimiento de la invención se lleva a cabo usando agua como medio de reacción que contiene menos del 10% p/p de solvente orgánico en comparación con el contenido del medio de reacción.

En una realización preferida, el medio de reacción contiene menos de 9% p/p de solvente orgánico, preferiblemente menos de aproximadamente 8% p/p de solventes orgánicos, más preferiblemente menos de 7% p/p de solventes orgánicos, incluso más preferiblemente menos de 6% p/p de solventes orgánicos, y más preferiblemente menos de 5% p/p de solvente orgánico.

En una realización más preferida, el medio de reacción contiene menos de 4.5% p/p de solvente orgánico, preferiblemente menos de aproximadamente 4% p/p de solventes orgánicos, más preferiblemente menos de 3% p/p de solventes orgánicos, incluso más preferiblemente menos del 2% p/p de solventes orgánicos, y más preferiblemente menos del 1% p/p de solvente orgánico.

En una realización aún más preferida, el medio de reacción contiene menos de 0.9% p/p de solvente orgánico, preferiblemente menos de aproximadamente 0.8% p/p de solventes orgánicos, más preferiblemente menos de 0.6% p/p de solventes orgánicos, incluso más preferiblemente menos de 0.5% p/p de solventes orgánicos, y más preferiblemente menos de 0.4% p/p de solvente orgánico.

En una realización más preferida, el medio de reacción contiene menos de 0.3% p/p de solvente orgánico, preferiblemente menos de aproximadamente 0.2% p/p de solventes orgánicos, más preferiblemente menos de 0.1% p/p de solventes orgánicos, incluso más preferiblemente menos del 0.05% p/p de solventes orgánicos, y más preferiblemente está completamente libre de solventes orgánicos.

Si cualquier solvente orgánico está presente, pueden haber estado presente en los materiales de partida, por ejemplo de las etapas previas del procedimiento requeridas para preparar los materiales de partida y/o en el equipo de producción (reactores, tuberías, etc.) del uso anterior. De acuerdo con lo anterior, el procedimiento de la invención se lleva a cabo con menos del 10% p/p de solvente orgánico, preferiblemente sin solvente orgánico, presente/añadido, deliberadamente o no, en el medio de reacción y preferiblemente en condiciones tales que los

materiales de partida y el equipo de reacción usado está tan libre de trazas de solvente orgánico como es prácticamente posible.

Ejemplos de tales solventes orgánicos son hidrocarburos alifáticos, alicíclicos y aromáticos, tales como éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno y decalina; hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano y tricloroetano; solventes heteroaromáticos tales como piridina o una piridina sustituida, por ejemplo 2,6-dimetilpiridina; éteres, tales como éter dietílico, diisopropiléter, metil-tert-butiléter, metil-tert-amiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano y anisol; cetonas, tales como acetona, butanona, metilisobutilcetona y ciclohexanona; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- e i-butironitrilo y benzonitrilo; amidas, tales como N, N-dimetilformamida, N, N-dimetilacetamida, N-metilformamida, N-metil-pirrolidona y triamida hexametilfosfórica; ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de isopropilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido; sulfonas, tales como dimetilsulfona y sulfolano; alcoholes tales como etanol, metanol, butanol o iso-propanol.

Dentro del significado de esta invención, cualquier compuesto de amina terciaria que sea capaz de catalizar la reacción se considera como un catalizador. La amina terciaria se selecciona de manera que permanezca inerte, aparte de su efecto catalítico, en las condiciones de reacción, esto es, no reacciona con ninguno de los materiales de partida o productos finales. Como tal, el catalizador o el medio de reacción que comprende el catalizador se puede reutilizar múltiples veces.

Por solvente orgánico se entiende cualquier solvente, diferente de agua, que es líquido a temperatura ambiente e inerte en las condiciones de reacción descritas en este documento. Dentro del significado de esta invención, cualquiera de los materiales de partida, compuestos intermedios, productos o catalizadores no se consideran parte del medio de reacción.

Además, el procedimiento de la invención se lleva a cabo preferiblemente en presencia de un aceptor de ácido. Aceptores de ácidos apropiados son todas bases inorgánicas y orgánicas habituales. Estos incluyen, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinotérreos e hidróxidos de metales alcalinos, acetatos, carbonatos, bicarbonatos fosfatos, hidrogenofosfatos e hidruros tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, fosfato de potasio, hidrogenofosfato de potasio, fosfato de sodio, hidrogenofosfato de potasio, hidruro de calcio, hidruro de sodio e hidruro de potasio, guanidinas, fosfazinas (véase, por ejemplo, Liebigs Ann. 1996, 1055-1081), profosfatranos (véase, por ejemplo, JACS 1990, 9421-9422), dialquilamidas metálicas tales como diisopropilamida de litio y aminas terciarias tales como las descritas anteriormente como posibles solventes o diluyentes. Los aceptores de ácido particularmente apropiados son los hidróxidos de metal alcalinotérreo, de metal alcalino y carbonatos de metal alcalino, especialmente el hidróxido de potasio, el carbonato de potasio y el carbonato de sodio. Más adecuadamente, el aceptor de ácido es carbonato de potasio o hidróxido de potasio. La cantidad de aceptor de ácido usado está entre 0.2 a 5 equivalentes de aceptor de ácido en comparación con el alcohol de fórmula general R6-OH o el compuesto de fórmula general (IV), preferiblemente la cantidad de aceptor de ácido usado está entre 0.5 y 4, y más preferiblemente entre 1 a 3.

De manera adecuada, el procedimiento de la invención se lleva a cabo en presencia de entre 0.05 y 40% en moles de catalizador, seleccionándose el catalizador entre uno o más compuesto (s) de las fórmulas generales (VI) a (XIV).

Preferiblemente, cualquier cantidad de catalizador entre 0.1 y 30% en moles de catalizador, o entre 0.1 y 20% en moles de catalizador, o entre 0.1 y 10% en moles de catalizador es apropiada para uso en la presente invención pero, más adecuadamente, se usa entre 0.2 y 7% en moles de catalizador. El porcentaje molar de catalizador presente durante la reacción se basa en el compuesto de partida presente en la cantidad más baja.

Se proporcionan ejemplos a continuación:

Catalizador	Carga del catalizador	Carga del catalizador preferida	Carga del catalizador más preferida
DABCO	0.05-40 % en moles	0.1-20 % en moles	0.1-10 % en moles
Clorhidrato de quinuclidina	0.05-40 % en moles	0.1-20 % en moles	0.1-10 % en moles
Clorhidrato 3-quinuclidinol	0.05-40 % en moles	0.1-20 % en moles	0.1-10 % en moles
N-metil-pirrolidina	0.05-40 % en moles	0.1-20 % en moles	0.1-10 % en moles
N-metil-piperidina	0.05-40 % en moles	0.1-20 % en moles	0.1-10 % en moles
1,4-iazabicyclo[2.1.1]-hexano	0.05-40 % en moles	0.1-20 % en moles	0.1-10 % en moles

La reacción se puede llevar a cabo a diversas temperaturas, por ejemplo temperaturas que varían desde 50 a 130 °C, adecuadamente a una temperatura de 60 a 125 °C, y por lo general a una temperatura desde 70 a 120 °C, por ejemplo, desde 80 a 110 °C.

El procedimiento de la invención se puede llevar a cabo a cualquier presión dependiendo de los catalizadores, la base y la temperatura de reacción, pero adecuadamente entre 1-10 bar. Para catalizadores con un punto de ebullición bajo, se puede acceder a temperaturas más altas por reacción a presión más alta que la presión atmosférica, y las reacciones se pueden llevar a cabo a presión atmosférica si se desea. En general, la reacción se puede llevar a cabo a una presión de 1 a 8 bar, adecuadamente a la presión desde 1 a 5 bar, por lo general a una presión de 1 a 2 bar, por ejemplo a presión ambiente.

Para llevar a cabo el procedimiento de la invención, se emplean desde 0.8 a 5 moles, habitualmente desde 0.9 a 3 moles, y preferiblemente desde 0.95 a 1.2 moles de alcoholes de fórmula general R6-OH por mol del compuesto de fórmula general (II); y cantidades similares (0.8 a 5 moles, usualmente se emplean desde 0.9 a 3 moles) de un compuesto de fórmula general (IV) por mol del compuesto de fórmula general (III).

Para llevar a cabo el procedimiento de la invención, la cantidad de agua usada como medio de reacción está presente preferiblemente en una relación (p/p) en comparación con uno cualquiera de los compuestos de los materiales de partida (esto es, los componentes de acoplamiento) presentes en la mayor cantidad de peso, de agua: componente de acoplamiento superior a 0.2: 1, es decir, preferiblemente hay más de 0.2 partes de agua en peso por 1 parte en peso de uno cualquiera de los dos componentes de acoplamiento presentes en la cantidad de peso más alta. Como tal, no hay un límite superior en el peso/volumen total de agua presente como medio de reacción, pero para facilitar el manejo del procedimiento y/o elaboración del producto final, preferiblemente hay menos de 10 partes en peso de agua por 1 parte de cualquiera de los dos componentes de acoplamiento presente en la cantidad de peso más alta, preferiblemente menos de 6 y más preferiblemente menos de 4 partes de agua. Una proporción preferida entre agua y el componente de acoplamiento presente en la mayor cantidad en peso (agua: componente de acoplamiento) es desde 10: 1 a 1: 5, preferiblemente desde 6: 1 a 1: 4 y más preferiblemente desde 4: 1 a 1: 3.

Los componentes de acoplamiento están presentes por parejas en el medio de reacción y son, dependiendo de la secuencia de reacción,

a) R6-OH y el compuesto de fórmula general (II) o

b) el compuesto de fórmula general (III) y el compuesto de fórmula general (IV).

El procedimiento de la invención se lleva a cabo mezclando ambos componentes de acoplamiento usados para la reacción opcionalmente junto con el aceptor de ácido a temperatura ambiente. El agua y el catalizador (todo o en parte) se añaden luego a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agita, normalmente a una temperatura elevada. Sin embargo, el catalizador se puede añadir en cualquier etapa (todo o en parte) para comenzar la reacción. Después de que se considera que la reacción es completa, por ejemplo mediante medios visuales o analíticos, la mezcla de reacción se trata y el producto se aísla usando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica. Como se indicó anteriormente, el catalizador se puede añadir en cualquier etapa (todo o en parte) pero es preferible que el catalizador no se mezcle con el compuesto de fórmula general (II) o el compuesto de fórmula general (III) en ausencia del alcohol de fórmula general R6-OH o la ausencia del compuesto de fórmula general (IV), respectivamente. El orden de adición más preferible es la adición del alcohol de fórmula general R6-OH o el compuesto de fórmula general (IV) a la mezcla de reacción que contiene agua y base, seguido de la adición de ya sea el catalizador y/o un compuesto de la fórmula general fórmula (II) o el compuesto de fórmula general (III). Seguir este orden de adición tiende a promover mayores rendimientos de producto.

Los alcoholes de fórmula general R6-OH requeridos como materiales de partida para llevar a cabo el procedimiento según la invención están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles usando procedimientos de la literatura.

Los compuestos de fórmula (II) y (III) se pueden preparar, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. US 6,734,304 (cuyos contenidos se incorporan en este documento como referencia). En particular, el compuesto de fórmula (II), donde R5 es el grupo (E)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo $C(CO_2CH_3) = CHOCH_3$, y el compuesto de fórmula (II) donde R5 es el grupo 2-(3,3-dimetoxi) propanoato de metilo $C(CO_2CH_3) CH(OCH_3)_2$, se puede preparar como se describe en la Publicación de Patente Internacional No. WO 92/08703 de la reacción de 3-(α -metoxi)metilbenzofuran-2(3H)-ona (derivada de benzofuran-2(3H)-ona) con 4,6-dicloropirimidina. El compuesto de fórmula (II), donde R5 es el grupo (E)-2-(3-metoxi)acrilato de metilo, también se puede preparar eliminando metanol de (es decir, mediante desmetanolisis de) el compuesto de fórmula (II)) donde R5 es el grupo 2-(3,3-dimetoxi) propanoato de metilo, como se describe en las Publicaciones de Patentes Internacionales Nos. WO 92/08703 o WO 98/07707. El compuesto de fórmula (II), donde R5 es el grupo 2-(3,3-dimetoxi) propanoato de metilo, se puede preparar como se describe en la Publicación de Patente Británica No. GB-A-2291874 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IV), donde R5 es el grupo 2-(3,3-dimetoxi) propanoato de metilo, con 4,6-dicloropirimidina. Se puede purificar antes del uso mediante técnicas conocidas o se puede usar en un estado no purificado a partir de una reacción previa, por ejemplo, en una reacción de "un solo recipiente".

Los compuestos de fórmula general (IV) también son conocidos y se pueden preparar por métodos conocidos, cuyas referencias se dan en la Patente de los Estados Unidos No. US 6,734,304. En particular, el compuesto de fórmula

(IV), donde R5 es el grupo 2- (3,3-dimetoxi)-propanoato de metilo, se puede preparar como se describe en GB-A-2291874 a partir de 3-(α -metoxi)-metilenbenzofurano-2(3H)-ona. El compuesto de fórmula (IV), donde R5 es el grupo (E)-2-(3-metoxi) acrilato de metilo, se puede preparar mediante el procedimiento descrito en la Patente Europea No. EP-242081 o por la desmetanolisis del compuesto de fórmula (IV) donde R5 es el grupo 2-(3,3-dimetoxi) propanoato de metilo. En este caso, el grupo fenólico necesita ser protegido por, por ejemplo, bencilación antes de la desmetanolisis y luego se desprotege.

Si se desea una sal del material de partida de alcohol (R6-OH o el compuesto (IV)), esta puede generarse in situ o antes de que tenga lugar la reacción, por ejemplo haciendo reaccionar el alcohol con un aceptor de ácido.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Los ejemplos no pretenden ser necesariamente representativos de las pruebas generales realizadas y no pretenden limitar la invención de ninguna manera.

Ejemplos:

En estos ejemplos:

DABCO: 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

Ejemplo 1:

Se añadieron en un matraz de 500 mL equipado con un agitador magnético, (E)-metil 2- (2 - ((6-cloropirimidin-4-il) oxi) fenil)-3-metoxiacrilato (100 g, 97% de pureza, 302 mmol), 2-hidroxibenzonitrilo (41 g, 341 mmol) y carbonato de potasio (25.08 g, 181 mmol). Se añadieron agua (50 mL) y N-metil-piperidina (2.86 g, 28.8 mmol) a temperatura ambiente, luego la mezcla se puso en un baño de aceite a temperatura ambiente y se inició el calentamiento. La mezcla se calentó a 120 °C, durante 20 min y la agitación comienza una vez que la temperatura externa es de aprox. 80 °C. Se observó cierta evolución del gas. La mezcla se agitó a 100 °C, durante 5 h, bajo reflujo suave. La mezcla se enfrió después a 80 °C y se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y luego con agua (100 mL). Las dos fases se agitaron y se separaron. La parte orgánica superior se evaporó a sequedad al vacío a 40 °C. El residuo en bruto se disolvió en metanol (200 mL) a reflujo, luego se añadió agua (30 mL) lentamente a esa temperatura. La solución se dejó enfriar libremente con agitación a temperatura ambiente durante 1 h y la solución se sembró con 0.4 g de azoxistrobina pura a 40 °C. La lechada resultante se enfrió adicionalmente a 0 °C, durante 20 min, y se mantuvo allí durante otros 20 min, luego los sólidos se recuperaron mediante filtración por succión y se lavaron con 50 mL de metanol frío: agua 4: 1. La torta del filtro se secó al vacío a temperatura ambiente durante la noche, proporcionando el producto azoxistrobina (114.68 g, 97% de pureza, 91.2% de rendimiento) como un polvo de color marrón pálido que fluye libremente.

Ejemplo 2:

En un matraz de 250 mL equipado con un agitador magnético, se suspendió 2-hidroxibenzonitrilo (20.5 g, 170 mmol) en agua (20.5 g), luego se añadió una solución de hidróxido de potasio (11.25 g, 85%, 170 mmol) en agua (9.5 mL) durante 2 minutos, y la mezcla se volvió homogénea. Se añadieron (E)- metil 2-(2-((6-cloropirimidin-4-il) oxi) fenil)-3-metoxiacrilato (50 g, 151 mmol) y N-metilpiperidina (2.0 mL, 16.46 mmol), luego la lechada resultante se calentó a 100 °C, bajo un condensador de reflujo durante 4 ½ horas. La mezcla se dejó enfriar a 89 °C, durante 30 min, y luego se añadieron tolueno (100 mL) y agua (50 mL). Las dos fases se agitaron durante 10 minutos, luego se detuvo la agitación y la separación de fases fue rápida. La fase acuosa inferior se eliminó, y luego la porción orgánica superior se evaporó a sequedad mediante evaporación rotatoria a 60 °C. El residuo se disolvió en metanol (100 g) a 55 °C, y luego se añadió agua (20 g), seguido de 0.2 g de azoxistrobina sólida pura. La mezcla se dejó enfriar libremente a temperatura ambiente (RT) con agitación y se dejó durante la noche. La lechada resultante se enfrió adicionalmente a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recuperaron mediante filtración por succión, se lavaron con 15 mL de metanol frío: agua 5: 1 y luego se secaron a vacío a temperatura ambiente durante la noche, proporcionando el producto azoxistrobina (54.21 g, 97.4% de pureza, 131 mmol, 86.6% de rendimiento).

Ejemplo 3:

En un matraz de 500 mL equipado con un agitador magnético se colocó 2-hidroxibenzonitrilo (41 g, 341 mmol), carbonato de potasio (25.08 g, 181 mmol) y agua (100 mL). La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó a esa temperatura durante 10 min. Se añadió (E)-metil 2- (2-((6-cloropirimidin-4-il) oxi) fenil)-3-metoxiacrilato (100 g, 302 mmol) (precaución, puede producirse una rápida evolución de CO₂) y se añadió al final 1-metilpiperidina (0.629 mL, 6.05 mmol). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 120 °C (temperatura interna 115-117 °C) por lo que se observó un ligero reflujo. La mezcla se mantuvo a 120 °C, durante 5 h, luego se enfrió a 80 °C y se diluyó con tolueno (200 mL) y agua (50 mL). Las dos fases se separaron a esa temperatura y la fase orgánica superior se

5 evaporó a sequedad a vacío a 60 °C. Cuando se había eliminado la mayor parte del tolueno, el residuo de jarabe se disolvió en metanol (100 mL) y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación. La lechada resultante se enfrió más a 0 °C, durante 15 min, luego se filtró. Los sólidos se lavaron con metanol frío (20 mL) y se secaron al vacío proporcionando 110.35 g de azoxistrobina (97.4% de pureza, 266 mmol, rendimiento del 88.1%), como un sólido de color beige.

Ejemplo 4:

10 En un matraz de 50 mL, se suspendió 2-hidroxibenzonitrilo (4.1 g, 34.1 mmol) en agua (4.1 g), y luego la suspensión se calentó en un baño de aceite a 70 °C. Se añadió una solución al 50% de hidróxido de potasio (3.82 g, 34.1 mmol) durante 2 minutos, y la mezcla se volvió homogénea. Se añadieron (E)-metil 2- (2-((6-cloropirimidin-4-il) oxi) fenil)-3-
15 metoxiacrilato (10 g, 97%, 30.2 mmol) y DABCO (0.068 g, 0.605 mmol), luego la lechada resultante se calentó a 120 °C en un condensador de reflujo durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a 80 °C, durante 30 min, luego se añadieron acetato de etilo (20 mL) y agua (15 mL), y la mezcla de dos fases se agitó y se formó una emulsión. Esto se dejó enfriar a temperatura ambiente, luego se añadieron 0.5 g de carbonato de potasio y la separación de fases fue rápida. La porción orgánica se evaporó a sequedad a vacío para dar un aceite de color ámbar (12.86 g, 91.5% de pureza de azoxistrobina, 29.2 mmol, 96.5% de rendimiento en bruto) que se solidificó en reposo.

Ejemplo 5:

20 En un matraz de 250 mL, se suspendió 2-hidroxibenzonitrilo (20.5 g, 170 mmol) en agua (15 g) a temperatura ambiente. Se añadió una solución al 85% de hidróxido de potasio (11.25 g, 170 mmol) en agua (9.5 mL) durante 2 minutos, y la mezcla se volvió homogénea. Se añadió N-metilpiperidina (1.5 mL, 12.34 mmol), seguido de (E)-metil 2-((6-cloropirimidin-4-il) oxi) fenil)-3-
25 metoxiacrilato (50 g, 97%, 151 mmol) mientras se aseguraba que se mantuviera la agitación, luego la lechada resultante se calentó en un baño de aceite ajustado a 120 °C, bajo un condensador de reflujo durante 4 ½ horas. La mezcla se dejó enfriar a 89 °C, durante 30 min, y luego se añadieron n-butilacetato (100 mL) y agua (50 mL). Las dos fases se agitaron durante 10 minutos, luego se detuvo la agitación y la separación de fases fue rápida. La fase acuosa inferior se eliminó, luego la fase orgánica superior se transfirió a un evaporador rotatorio y se eliminaron 10 mL por destilación a aproximadamente 60 °C para eliminar el contenido de trazas de agua. Se añadieron otros 50 mL de acetato de n-butilo, luego se sembró material con azoxistrobina pura (200 mg) y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente bajo agitación, luego se enfrió más a 0 °C, durante 10 minutos. Los sólidos se recuperaron mediante filtración por succión y se lavaron con acetato de n-butilo frío (20 mL) y luego se secaron al vacío a temperatura ambiente durante dos días, proporcionando el producto azoxistrobina (63,20 g, 84,9% de pureza, 133 mmol, 88% de rendimiento).

Ejemplo 6:

40 Se suspendió 2-hidroxibenzonitrilo (98% de pureza, 5.2 g, 42.8 mmol) como una lechada en agua (5.2 mL) y luego una solución de hidróxido de potasio (85% de pureza, 2.70 g, 40.9 mmol) en agua (2.7 g) se añadió gota a gota a temperatura ambiente. Se añadió 2- (2-((6-cloropirimidin-4-il) oxi) fenil) acetato de metilo (74.5% de pureza, 10.0 g, 26.7 mmol) y finalmente DABCO (0.08 g, 0.713 mmol), luego se calentó la mezcla a 100 °C, durante 90 minutos, luego se enfría a 60 °C. Se añadió EtOAc (25 mL), seguido de K₂CO₃ acuoso al 5% (20 mL), luego las dos fases se agitaron bien y se dejaron enfriar a RT. Después de 15 minutos, las dos fases se separaron, y la porción orgánica se evaporó a sequedad al vacío proporcionando un residuo de color marrón semisólido. El residuo se suspendió en
45 metanol (17 g) y se calentó a 60 °C por lo que se disolvió todo el material. La solución se dejó enfriar libremente a RT bajo agitación, y la suspensión resultante se enfrió adicionalmente a 0 °C. Los sólidos se recuperaron por filtración y se lavaron con metanol frío (5 mL) y luego se secaron al vacío a temperatura ambiente, proporcionando 10.10 g de DMA (91.1% de pureza, 25.5 mmol, 95% de rendimiento).

Ejemplo 7:

50 Se suspendió 2-hidroxibenzonitrilo (98% de pureza, 5.2 g, 42.8 mmol) como una lechada en agua (5.2 mL) y luego se añadió gota a gota una solución de hidróxido de potasio (85% de pureza, 2.70 g, 40.9 mmol) en agua (2.7 g) a temperatura ambiente. Se añadieron 2- (2-((6-cloropirimidin-4-il) oxi) fenil) acetato de metilo (74.5% de pureza, 10.0
55 g, 26.7 mmol) y finalmente 1-metilpiperidina (1.5 mL, 12.34 mmol), luego la mezcla se calentó a 100 °C, durante 4 horas, luego se enfrió a 60 °C. Se añadió EtOAc (25 mL), seguido de K₂CO₃ acuoso al 5% (20 mL), luego las dos fases se agitaron bien y se dejaron enfriar a RT. Después de 15 minutos, las dos fases se separaron, y la porción orgánica se evaporó a sequedad al vacío proporcionando un residuo de color marrón semisólido. El residuo se suspendió en metanol (17 g) y se calentó a 60 °C por lo que se disolvió todo el material. La solución se dejó enfriar
60 libremente a RT bajo agitación, y la lechada resultante se enfrió adicionalmente a 0 °C. Los sólidos se recuperaron por filtración y se lavaron con metanol frío (5 mL) y luego se secaron al vacío a temperatura ambiente proporcionando 9.58 g de DMA (23.8 mmol, 89% de rendimiento).

Ejemplo 8:

A un recipiente de reacción de 500 mL encamisado con control de temperatura, condensador y agitador mecánico se le añadieron 173 g de CH_2Cl_2 y se enfrió a 0 °C. Luego se añadieron 49.9 g de TiCl_4 (1.315 eq) y a la solución transparente resultante a 0 °C, se le añadieron 18.2 g (1.5 eq) de metilformiato usando un embudo de goteo. Después de 15 min a 0-5 °C, se añadió una solución de 2-{2-[6-(2-cianofenoxi) pirimidin-4-iloxi] fenil} acetato de metilo (DMA) (76.0 g, 95% de pureza) en 130 g de CH_2Cl_2 con un embudo de goteo durante 30 minutos a 0-5 °C, dando como resultado una mezcla de color marrón oscuro. Tras la agitación de esta mezcla a 0-5 °C, durante 30 minutos, se añadieron 50.6 g (2.5 eq) de trietilamina durante 2 horas a 0-5 °C, usando una bomba de jeringa. La solución se está oscureciendo y se agita durante 60 minutos a 0-5 °C. La mezcla de reacción se inactiva cuidadosamente mediante la adición de 400 mL de agua a 5-15°C. La temperatura se deja subir a 20-25 °C, durante 30 minutos bajo agitación y las fases se separan. A la capa orgánica se le añaden 497 g de una solución al 10.6% de Na_2CO_3 , 34.6 g (1.5 eq) de dimetilsulfato y 6.21 g (0.1 eq) de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio a 25 °C. Esta mezcla se agita vigorosamente durante 1 hora a 25-30 °C y las fases se separan. La fase orgánica se mezcla con 228.3 g de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ acuoso al 40% (2.0 eq) y se agita durante 2 ½ horas a 25 °C para eliminar el exceso de dimetilsulfato. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con 200 mL de HCl 1 N, se concentra a vacío y el residuo se recrystaliza en 110 g de MeOH. Los cristales de color amarillo pálido resultantes se secan para producir 66.5 g de azoxistrobina con una pureza del 97%.

Ejemplo comparativo 1:

En un matraz de 250 mL equipado con un agitador magnético se colocó (E)-metil 2-(2-((6-cloropirimidin-4-il) oxi) fenil)-3-metoxiacrilato (50 g, 151 mmol), 2-hidroxibenzonitrilo (20.5 g, 170 mmol) y carbonato de potasio (12.54 g, 91.0 mmol). Se añadió agua (25 mL) a temperatura ambiente, luego la mezcla se colocó en un baño de aceite, la temperatura se elevó a 120 °C y se agitó a esa temperatura durante 22 h. La temperatura del baño de aceite se redujo a 90 °C, luego se añadieron lentamente tolueno (100 mL) y agua (50 mL), mientras se aseguraba que se mantuviera una buena agitación. La fase acuosa inferior se eliminó y descartó. La fase orgánica superior se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio a 60 °C. El material se disolvió en metanol (85 mL) a 50°C, luego se dejó enfriar bajo agitación. La mezcla se sembró a 30°C con 0.1 g de azoxistrobina, luego se enfrió a 0°C y se mantuvo allí durante 30 minutos. Los cristales se recuperaron por filtración y se lavaron con metanol frío (15 mL), y luego se secaron al vacío proporcionando 45.90 g de azoxistrobina (97% de pureza, 110 mmol, 73% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo comparativo 2:

En un matraz de 500 mL equipado con un agitador magnético, (E)-metil 2-(2-((6-cloropirimidin-4-il) oxi) fenil)-3-metoxiacrilato (96.2 g, 97%, 300 mmol) se disolvió en dimetilformamida (106 ml) y luego se añadió una solución de 2-hidroxibenzonitrilo (39.25 g, 329 mmol) en dimetilformamida (39.25 g). A continuación, se añadieron carbonato de potasio (63.5 g, 459 mmol) y DABCO (0.34 g, 3.03 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C, durante 75 minutos, luego toda la dimetilformamida se eliminó por destilación a vacío. El residuo semisólido se enfrió a 80°C, luego se añadió tolueno (168 g), seguido de agua (160 mL). La mezcla se agitó a 80 °C, durante 30 minutos, luego la emulsión se vertió en un embudo de separación de 1 L que contenía 160 mL de agua caliente adicional. La fase acuosa inferior y la fase intermedia se separaron y la fase de tolueno se transfirió a un matraz de 500 mL. Las fases acuosa y media se agitaron a 80 °C con otros 20 mL de tolueno, y luego las dos fases se separaron. Las fases de tolueno combinadas se evaporaron a vacío a 65 °C hasta que permaneció un jarabe espeso (130.45 g). Esto se suspendió en metanol (88 g, 110 mL) a 60 °C bajo un condensador de reflujo y se agitó hasta homogeneidad, luego se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente durante la noche con agitación. La lechada se enfrió adicionalmente a 2 °C, durante 30 minutos, luego la lechada se filtró y se lavó con metanol frío (2 x 10 mL). Los sólidos se secaron al vacío proporcionando 97.57 g de azoxistrobina (98.4% de pureza, 79.4% de rendimiento).

Ejemplo comparativo 3:

En un matraz de 500 mL equipado con un agitador magnético, (E)-metil 2-(2-((6-cloropirimidin-4-il) oxi) fenil)-3-metoxiacrilato (100 g, 97% de pureza, 302 mmol) se suspendió en dimetilformamida (100 mL) a temperatura ambiente, y luego se añadieron 2-hidroxibenzonitrilo (41 g, 341 mmol) y carbonato de potasio (29.3 g, 212 mmol). La mezcla se colocó en un baño de aceite a 120 °C. La mezcla se agitó a 120 °C, durante 3 h, luego se enfrió a 80 °C y se diluyó con tolueno (200 mL) y se lavó con agua (250 mL) a esa temperatura. La parte orgánica superior se evaporó a sequedad al vacío a 60 °C. Esto se disolvió en metanol (125 mL) a 55°C, se dejó enfriar libremente a temperatura ambiente bajo agitación. La lechada resultante se enfrió a 0 °C, durante 20 minutos, luego los sólidos se recuperaron mediante filtración por succión, se lavaron con metanol frío (30 mL) y luego se secaron al vacío a temperatura ambiente, proporcionando el producto azoxistrobina (103.2 g, 97.7% de pureza, 82.6% de rendimiento) como un polvo de color marrón claro que fluye libremente.

Ejemplo comparativo 4:

En un matraz de 500 mL equipado con un agitador magnético, (E)-metil 2- (2-((6-cloropirimidin-4-il) oxi) fenil)-3-metoxiacrilato (100 g, 97% de pureza, 302 mmol) se suspendió en dimetilsulfóxido (100 mL) y luego se añadieron 2-hidroxibenzonitrilo (41 g, 341 mmol) y carbonato de potasio (29.3 g, 212 mmol). La mezcla se colocó en un baño de aceite a 100 °C. La mezcla se agitó a 100 °C, durante 3 h, bajo un ligero vacío para eliminar cualquier agua generada por destilación. La mezcla se enfrió luego a 80 °C y se diluyó con tolueno (150 mL) y se lavó con agua (2 x 100 mL) a esa temperatura. La parte orgánica superior se evaporó a sequedad al vacío a 60 °C. Esto se disolvió en metanol (125 mL) a 55°C, se dejó enfriar libremente a temperatura ambiente bajo agitación, sembrando con azoxistrobina pura (0.2 g) según correspondiera. La suspensión resultante se enfrió a 0 °C, durante 20 minutos, luego los sólidos se recuperaron mediante filtración por succión, se lavaron con metanol frío (30 mL) y luego se secaron a vacío a temperatura ambiente, proporcionando el producto azoxistrobina (101.1 g, 97.6% de pureza, 80.8% de rendimiento) como un polvo de color marrón claro que fluye libremente.

Los ejemplos previos se resumen en la tabla 1.

	Producto	Solvente	Catalizador	Condiciones de reacción	Rendimiento
Ejemplo 1	Azoxistrobina	agua	N-metil-piperidina	K ₂ CO ₃ , 100 °C, 5 h	91.2%
Ejemplo 2	Azoxistrobina	agua	N-metil-piperidina	KOH, 100 °C, 5 h	86.6%
Ejemplo 3	Azoxistrobina	agua	1-metil-pirrolidina	K ₂ CO ₃ , 120 °C, 5 h	88.1%
Ejemplo 4	Azoxistrobina	agua	DABCO	KOH, 120 °C, 3 h	96.5%
Ejemplo 5	Azoxistrobina	agua	N-metil-piperidina	KOH, 120°C, 4½h	88%
Ejemplo 6	DMA	agua	DABCO	K ₂ CO ₃ , 100 °C, 90 min	95%
Ejemplo 7	DMA	agua	N-metil-piperidina	K ₂ CO ₃ , 100 °C, 5 h	89%
Ejemplo comparativo 1	Azoxistrobina	agua	Sin catalizador	K ₂ CO ₃ , 120 °C, 22h	73%
Ejemplo comparativo 2	Azoxistrobina	DMF	DABCO	K ₂ CO ₃ , 80 °C, 1.5 h	79.4%
Ejemplo comparativo 3	Azoxistrobina	DMF	Sin catalizador	K ₂ CO ₃ , 100 °C, 4 h	82.6%
Ejemplo comparativo 4	Azoxistrobina	DMSO	Sin catalizador	K ₂ CO ₃ , 100 °C, 3 h	80.8%

Ejemplo 9:

Se llevaron a cabo una serie de experimentos basados en las mismas condiciones de reacción y cantidades que las proporcionadas en el ejemplo 2 excepto que se usaron diferentes cantidades de agua como medio de reacción que comprende diversas cantidades de tolueno. Las reacciones se siguieron a lo largo del tiempo y la conversión de los materiales de partida se siguió usando GC con patrones internos. Los resultados se proporcionan en la tabla a continuación:

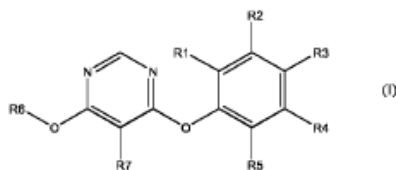
Entrada	Masa de agua	Vol. tolueno	Masa de tolueno	% p/p de tolueno del medio de reacción	Conversión				
					1h	2h	3h	4h	5h
A	30	0	0	0%	64.2	86.7	92.7	99	99.4
B	30	3	2.6	8.0%	58.9	90.7	94.6	98.2	99.4
C(c)	30	12	10.4	25.8%	48.3	66.4	81.7	93.9	91.6
D(c)	30	18	15.7	34.3%	44.7	53.3	67.7	65.9	78.5
E(c)	30	30	26.1	46.5%	39.6	46.3	53.4	56.6	68.8
F	45	0	0,0	0,0%	57.0	76.5	81.3	92.1	97.2
G	45	4.5	3.9	8.0%	54.0	70.2	90.4	90	95.7
H(c)	45	9	7.8	14.8%	48.7	65.1	84.1	85.1	88.6
I	60	0	0	0%	51.4	64.7	84.6	88.9	92.3
J(c)	60	12	10.4	14.8%	41.6	58.2	69.6	72.6	82.9

c = comparativo

Se determinó que el rendimiento en bruto de azoxistrobina para la entrada A, B, E, H, J era 94.5, 94.2, 76.9%, 74.7%, 79.7%, respectivamente.

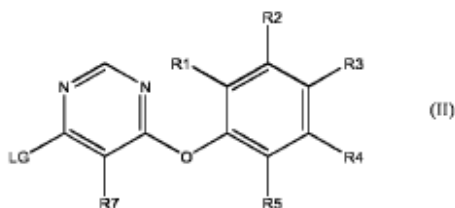
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I)



5 que comprenden ya sea:

a) la reacción de un compuesto de fórmula general (II)



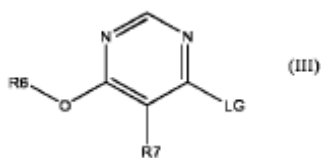
10 con un alcohol de fórmula general R6-OH, o una sal del mismo,

i) en presencia de entre 0.05 y 40% en moles de uno o más catalizadores de amina terciaria; y

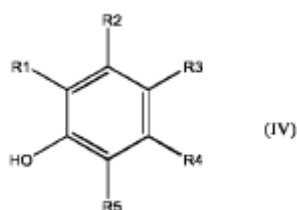
15 ii) uso de agua como medio de reacción y en el que el medio de reacción contiene menos de 10% p/p de solvente orgánico;

o

20 b) la reacción de un compuesto de fórmula general (III)



con un compuesto de fórmula general (IV)



o una sal del mismo,

25 i) en presencia de entre 0.05 y 40% en moles de uno o más catalizadores de amina terciaria; y

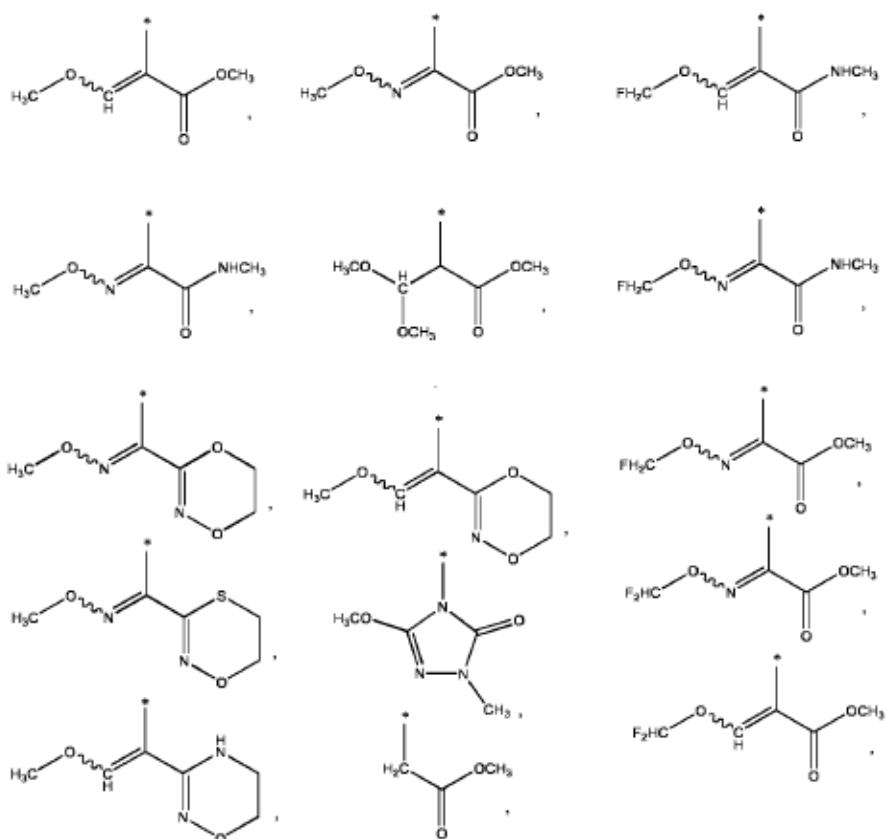
ii) uso de agua como medio de reacción y en el que el medio de reacción contiene menos de 10% p/p de solvente orgánico;

30 en la que:

LG representa un grupo saliente;

35 R1, R2, R3 y R4 representan, independientemente uno del otro, hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilcarbonilo, formilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, u opcionalmente alquilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo o alquilsulfonilo sustituido con halógeno;

40 R5 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilcarbonilo, formilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, u opcionalmente alquilo, arilo, alcoxi, alquiltio, alquilsulfínilo o alquilsulfonilo sustituido con halógeno, o uno de los siguientes radicales:



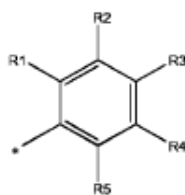
en los que * indica el punto de unión al radical fenilo de fórmula (I);

R6 es arilo sustituido o no sustituido, o heterociclilo sustituido o no sustituido, o una sal del mismo;

5

R7 es hidrógeno, flúor, cloro o bromo;

con la condición de que R6 y el radical:



10 sean diferentes el uno del otro.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el catalizador se elige entre uno o más de los siguientes compuestos: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), N-metil-pirrolidina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, hexametilentetramina, 1,4-diazabicyclo[2.1.1]hexano, quinuclidina, 3-quinuclidinol o 3-quinuclidinona.

15

3. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que R1, R2, R3 y R4 son, independientemente, hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, nitro, acetilo, propionilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, metilo, etilo, n- o i-propilo, n-, i-, s- o t-butilo, metoxi, etoxi, n- o i-propoxi, metiltio, etiltio, metilsulfonilo, etilsulfonilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, difluoroclorometoxi, trifluoroetoxi, difluorometiltio, difluoroclorometiltio, trifluorometiltio, trifluorometilsulfonilo o trifluorometilsulfonilo.

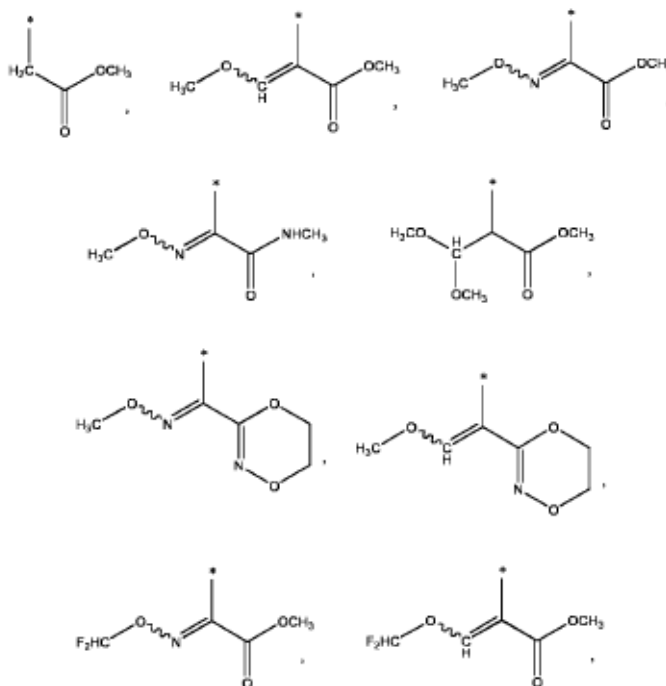
20

4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que R1, R2, R3 y R4 son, independientemente, hidrógeno o metilo.

25

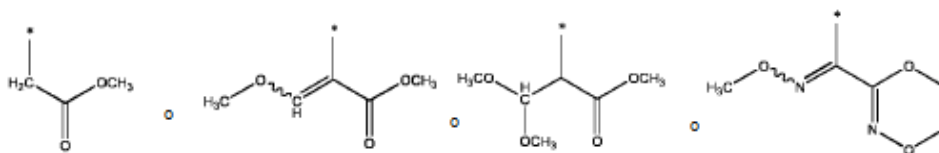
5. Un procedimiento según la reivindicación 3 y 4, en el que R1, R2, R3 y R4 son cada uno hidrógeno.

6. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R5 representa uno de los siguientes radicales:



o una mezcla de los mismos, donde * indica el punto de unión al radical fenilo.

5 7. Un procedimiento según la reivindicación 6, en el que R5 representa uno de los siguientes radicales:



o una mezcla de los mismos, donde * indica el punto de unión al radical fenilo.

10 8. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R6 representa uno de los siguientes:

un heterociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo, opcionalmente sustituido con halógeno o con alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, halogenoalquilo C1-C6 o halogenoalcoxi C1-C6; o

15 fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está opcionalmente mono- a pentasustituido con sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que comprende:

a. halógeno, ciano, formilo o formilo protegido con acetal (por ejemplo, el acetal de dimetilo o dietilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo) carboxilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, aminocarbonilo;

20 b. alquilo, oxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquiltioalquilo, dialcoxialquilo, alquiltio, alquilsulfonilo o alquilsulfonilo Cl-8, de cadena lineal o ramificada, que tiene en cada caso de 1 a 8 átomos de carbono;

25 c. alquenilo o alqueniloxi C2-6 de cadena lineal o ramificada;

d. halogenoalquilo, halogenoalcoxi, halogenoalquiltio, halogenoalquilsulfonilo o halogenoalquilsulfonilo C1-6 de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 13 átomos de halógeno idénticos o diferentes;

30 e. halogenoalquenilo o halogenoalqueniloxi C2-6 de cadena lineal o ramificada con entre 1 y 11 átomos de halógeno idénticos o diferentes;

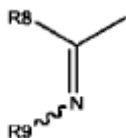
f. dialquilamino, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, alcocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, arilalquil-aminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquenilcarbonilo o alquini-carbonilo C1-6 de cadena lineal o ramificada;

35

g. cicloalquilo o cicloalquiloxi C3-6;

5 h. alquilenos C3-4, oxialquilenos C2-3 o dioxialquilenos C1-C2, doblemente unidos cada uno de los cuales está opcionalmente mono a tetra sustituido por sustituyentes idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, oxo, metilo, trifluorometilo y etilo; o

i. el radical



10 en la cual:

R8 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C1-C4 o cicloalquilo C1-C6; y

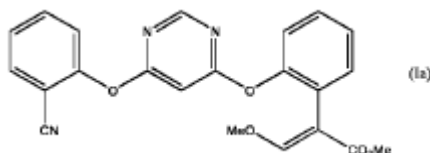
15 R9 representa hidroxilo, metoxi, etoxi, amino, metilamino, fenilo o bencilo; o representa alquilo o alcoxi C1-C4, opcionalmente sustituido con ciano, alcoxi, alquiltio, alquilamino, dialquilamino o fenilo; o representa alqueniilo C2-4 o alquiniilo; o representa benzoilo, benzoiletlenilo, cinamoilo, heterociclilo; o representa fenilalquilo, fenilalquiloxi o heterociclilalquilo, teniendo en cada caso 1 a 3 átomos de carbono en las unidades estructurales alquilo y estando en cada caso opcionalmente mono- a tri-sustituido en la unidad estructural del anillo por halógeno y/o alquilo o alcoxi C1-4 de cadena lineal o ramificada.

20

9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que R6 es 2-cianofenilo.

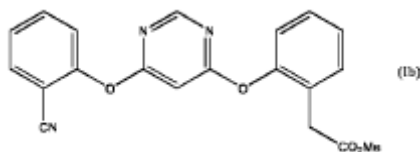
10. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que R7 es hidrógeno, flúor o cloro.

25 11. Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar el compuesto de fórmula (Ia)

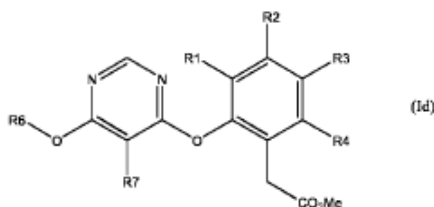


30

12. Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar el compuesto de fórmula (Ib)

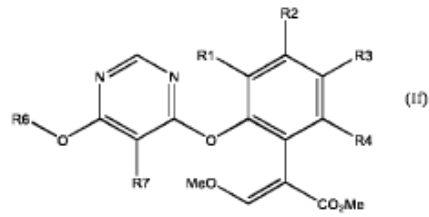


13. Un procedimiento según la reivindicación 1, para preparar el compuesto de fórmula (Id)



35

14. Un procedimiento según la reivindicación 13, en el que el compuesto de fórmula (Id) se somete adicionalmente a una etapa de formilación seguida de una etapa de metilación para obtener el compuesto de fórmula general (If)



15. Un procedimiento según la reivindicación 14, en el que el procedimiento comprende la siguiente secuencia de reacción

5

