



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)  
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0029634

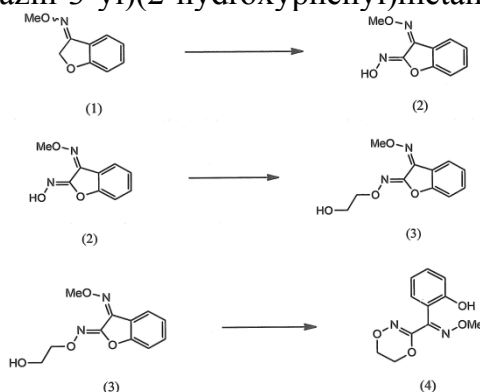
(51)<sup>7</sup> C07D 307/82; C07D 413/12; C07D  
273/01

(13) B

- (21) 1-2017-05125 (22) 10/05/2016  
(86) PCT/IB2016/000871 10/05/2016 (87) WO 2016/193822 08/12/2016  
(30) 62/168,196 29/05/2015 US  
(45) 25/10/2021 403 (43) 26/03/2018 360A  
(73) ARYSTA LIFESCIENCE CORPORATION (JP)  
38th Floor, St. Luke's Tower, 8-1, Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo, 104-6591, Japan  
(72) PRASAD, Vic (US); GIBB, Cameron (US); LARSON, Christopher, Lynn (US);  
SRIKANTH, A., Sai (IN); PAWAR, Jivan, Dhanraj (IN); BALAKRISHNAN,  
Sankar (IN); RAVIKUMAR, K. N. (IN); MANE, Avinash, Shesharo (IN);  
SATEESH, Sagi (IN); RAO, Sampadarao, Ananda (IN).  
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT (E)-(5,6-DIHYDRO-1,4,2-DIOXAZIN-3-YL)  
(2-HYDROXYPHENYL)METANON O-METYL OXIM

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất (E)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon O-metyl oxim được mô tả bao gồm các bước: (i) phản ứng của benzofuran-3(2H)-on O-metyl oxim (1) với ít nhất một nitrit được chọn từ n-butyl nitrit và tert-butyl nitrit, với sự có mặt của alcoxít kim loại để tạo ra (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-dion O<sup>3</sup>-metyl dioxim (2) là chất đồng phân nổi bật; (ii) phản ứng của (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-dion O<sup>3</sup>-metyl dioxim (2) với 2-haloetanol để tạo ra (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion O<sup>2</sup>-(2-hydroxyetyl) O<sup>3</sup>-metyl dioxim (3); và (iii) phản ứng của (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion O<sup>2</sup>-(2-hydroxyetyl) O<sup>3</sup>-metyl dioxim (3) với axit để tạo ra (E)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon O-metyl oxim (4).



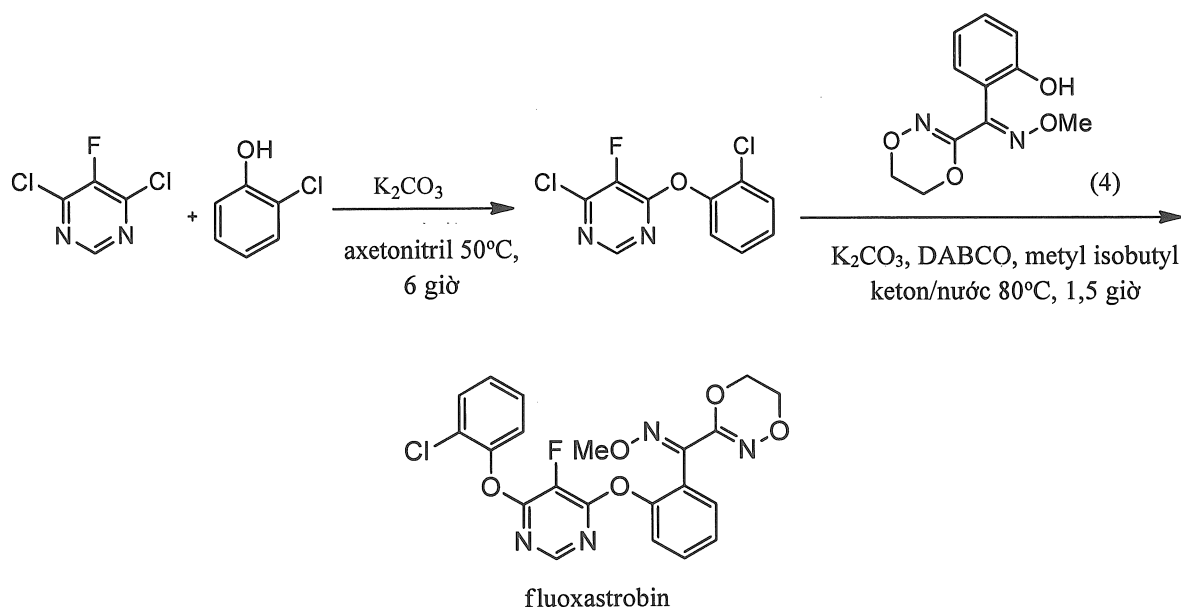
### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim, hợp chất trung gian hữu ích để tổng hợp fluoxastrobin.

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Fluoxastrobin là hoạt chất diệt nấm loại strobilurin được sử dụng để kiểm soát các bệnh do nấm như bệnh úa sớm, bệnh mốc sương, bệnh đốm lá, bệnh gỉ sắt, và *Rhizoctonia solani*. Fluoxastrobin đã được đăng ký để sử dụng trên lá của cây lạc, cây thân củ và hành, rau ăn lá, rau ăn quả, và cỏ, cũng như việc xử lý hạt giống đối với khoai tây, lạc, và cỏ. Việc áp dụng cho cỏ được dán nhãn cho các nhà điều hành kiểm soát loài gây hại chuyên nghiệp.

Bayer cung cấp một số quy trình tổng hợp fluoxastrobin, mặc dù tất cả các quy trình này đều tiến hành thông qua phản ứng nối tiếp của 4,6-diclo-5-flu-pyrimidin với 2-clophenol và (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4) như được mô tả trong patent Mỹ số US 6,734,304 và được thể hiện dưới đây:

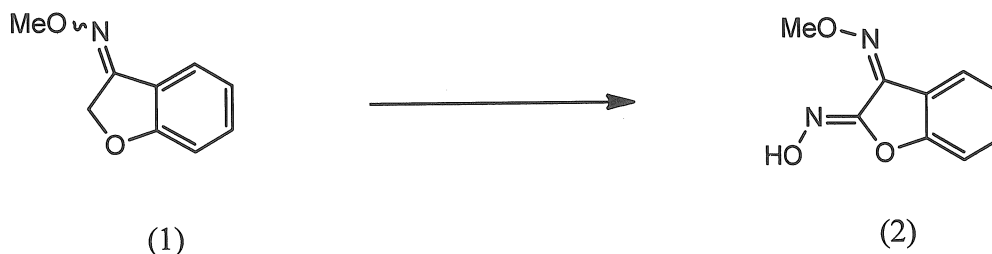


(*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4) là hợp chất trung gian quan trọng trong quá trình tổng hợp fluoxastrobin. Tuy nhiên, các phương pháp đã biết để tổng hợp (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim có hiệu suất thấp, bao gồm các chất phản ứng gây độc, và cần đến các phương pháp và kỹ thuật tinh chế mất nhiều thời gian và phức tạp, như phương pháp tái kết tinh và kỹ thuật sắc ký, làm tăng chi phí sản xuất công nghiệp của fluoxastrobin. Do đó, vẫn cần đến quy trình có hiệu quả kinh tế để tạo ra (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim.

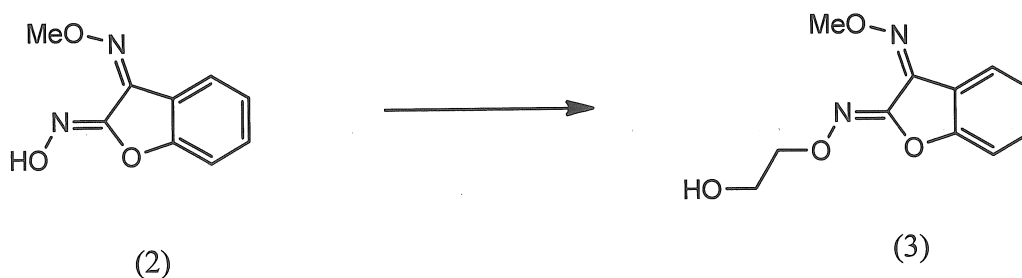
### Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất quy trình điều chế hợp chất (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim bằng:

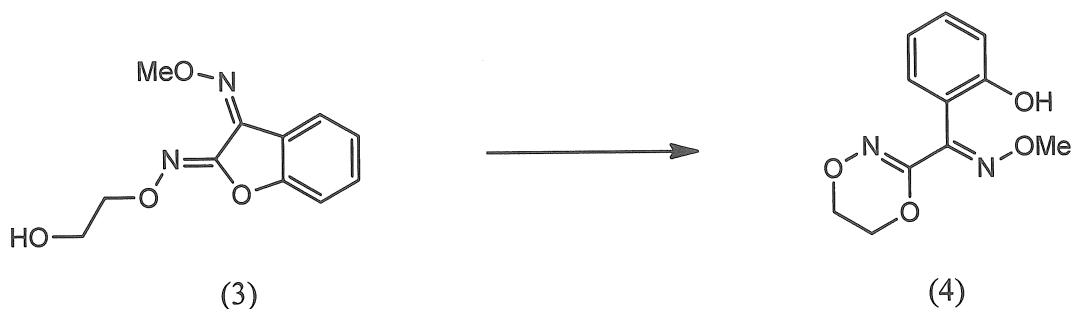
(i) phản ứng của benzofuran-3(2*H*)-on *O*-metyl oxim (1) với ít nhất một nitrit được chọn từ *n*-butyl nitrit và *tert*-butyl nitrit, với sự có mặt của alcoxít kim loại để tạo ra (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-dion *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (2) dưới dạng chất đồng phân nổi bật;



(ii) phản ứng của (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-dion *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (2) với 2-haloetanol để tạo ra (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-dion *O*<sup>2</sup>-(2-hydroxyetyl) *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (3); và



(iii) phản ứng của (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-dion *O*<sup>2</sup>-(2-hydroxyetyl) *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (3) với axit để tạo ra (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4)

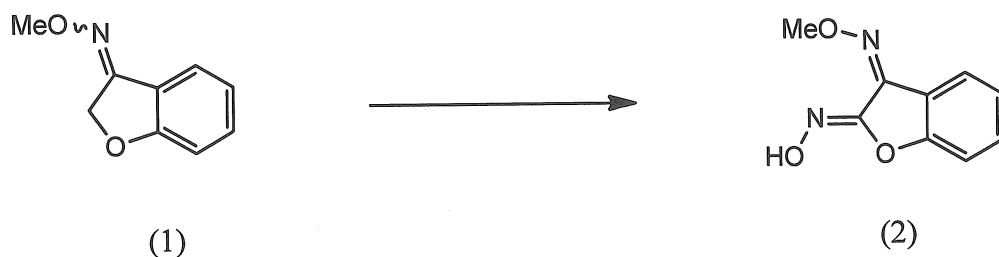


### Mô tả chi tiết sáng chế

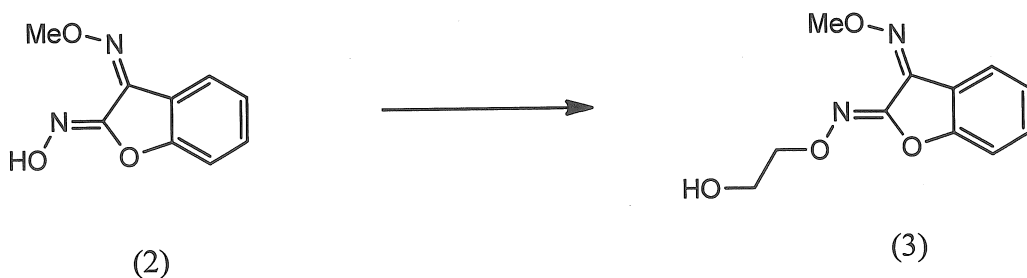
Sáng chế bao gồm các phương án sau đây, mà không được hiểu là làm giới hạn sáng chế. Hơn nữa, các phương án này được nêu làm ví dụ và được cung cấp để mô tả sáng chế cho người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan. Tương tự, các số chỉ dẫn giống nhau dùng để chỉ các nguyên tố giống nhau trong toàn bộ bản mô tả.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (1) bằng:

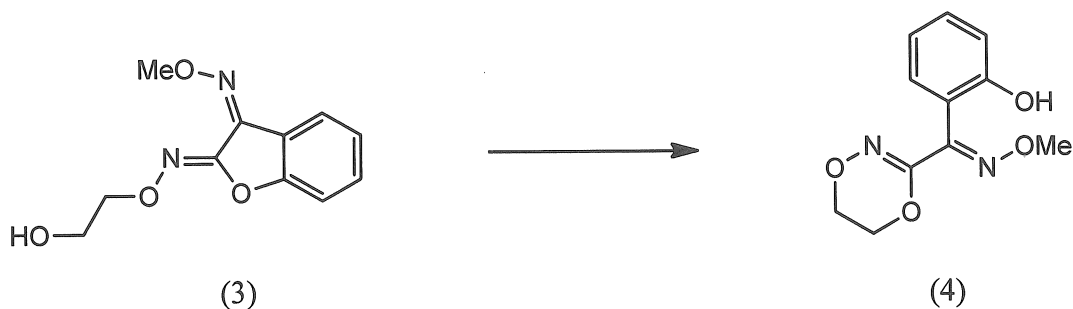
(i) phản ứng của benzofuran-3(2*H*)-on *O*-metyl oxim (1) với ít nhất một nitrit được chọn từ *n*-butyl nitrit và *tert*-butyl nitrit, với sự có mặt của alcoxít kim loại để tạo ra (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-dion *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (2) dưới dạng chất đồng phân nổi bật;



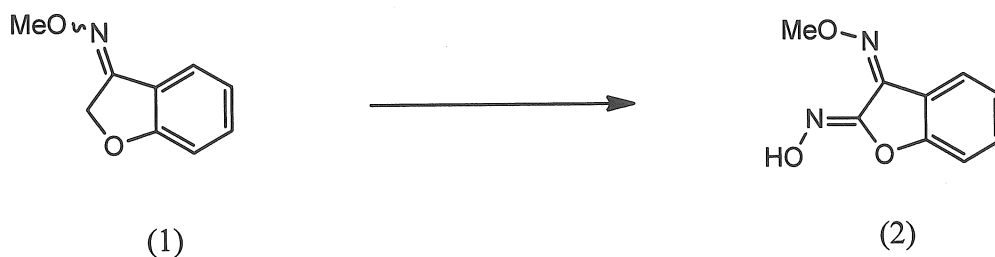
(ii) phản ứng của (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-dion *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (2) với 2-haloetanol để tạo ra (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-dion *O*<sup>2</sup>-(2-hydroxyetyl) *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (3); và



(iii) phản ứng của (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-dion *O*<sup>2</sup>-(2-hydroxyetyl) *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (3) với axit để tạo ra (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4);



Bước đầu tiên trong quy trình đã bộc lộ là phản ứng của benzofuran-3(2*H*)-on *O*-metyl oxim (1) với ít nhất một nitrit được chọn từ *n*-butyl nitrit và *tert*-butyl nitrit với sự có mặt của alcoxít kim loại để tạo ra (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-dion *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (2) dưới dạng chất đồng phân nổi bật.



Nhìn chung, phản ứng này có thể được thực hiện bằng một số chất phản ứng nitrit đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tuy nhiên, bất ngờ phát hiện ra rằng *n*-butyl nitrit  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{NO}_2$  và *tert*-butyl nitrit  $(\text{CH}_3)_3\text{CNO}_2$  là đặc biệt hữu ích để thực hiện phản ứng biến đổi mong muốn. Các chất phản ứng này cung cấp tính chọn lọc tốt hơn và hiệu suất cao hơn của (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-dion *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (2) so với các nitrit khác. Thực vậy, hàm lượng của (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-dion *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (2) trong hỗn hợp của các chất đồng phân (3*E*) và (3*Z*) là từ 94% đến 98%. Ngoài ra, *n*-butyl nitrit và *tert*-butyl nitrit về cơ bản ít độc hơn so với nhiều alkyl nitrit khác (ví dụ, metyl nitrit  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ). Do đó, hoặc *n*-butyl nitrit hoặc *tert*-butyl nitrit (hoặc cả hai) có thể được sử dụng an toàn khi muốn điều chế một cách có chọn lọc (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-dion *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (2) từ benzofuran-3(2*H*)-on *O*-metyl oxim (1) trên một quy mô lớn để tổng hợp trong phòng thí nghiệm hoặc khu công nghiệp.

Phản ứng của benzofuran-3(2*H*)-on *O*-metyl oxim (1) với ít nhất một nitrit được chọn từ *n*-butyl nitrit và *tert*-butyl nitrit được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Có

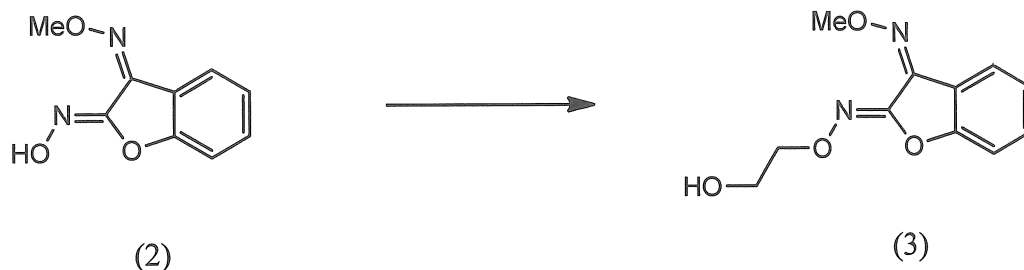
thể sử dụng dung môi bất kỳ thích hợp để tiến hành phản ứng. Tuy nhiên, kết quả tốt nhất có thể đạt được bằng cách sử dụng dung môi lưỡng cực không proton, như N,N-dimetylformamit (“DMF”), dimetylsulfoxit (“DMSO”), hoặc N-metyl-2-pyrrolidon (“NMP”), nhưng không giới hạn ở dung môi này. Ví dụ, phản ứng có thể được tiến hành bằng cách sử dụng N,N-dimetylformamit (“DMF”).

Phản ứng của benzofuran-3(2*H*)-on *O*-metyl oxim (1) với ít nhất một nitrit được chọn từ n-butyl nitrit và tert-butyl nitrit được thực hiện với sự có mặt của alcoxít kim loại. Alcoxít kim loại có thể là lithi alcoxít, natri alcoxít, kali alcoxít, rubidi alcoxít, xesi alcoxít hoặc hỗn hợp của nó, nhưng không giới hạn ở alcoxít kim loại này. Ví dụ, alcoxít kim loại có thể là natri alcoxít, kali alcoxít, hoặc hỗn hợp của nó. Các ví dụ không giới hạn về natri alcoxít bao gồm natri metoxít (NaOCH<sub>3</sub>) và natri etoxít (NaOCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Các ví dụ không giới hạn về kali alcoxít bao gồm kali tert-butylat (KOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

Phản ứng thường bắt đầu bằng cách trộn dung dịch chứa chất phản ứng nitrit và alcoxít kim loại trong dung môi bằng dung dịch chứa benzofuran-3(2*H*)-on *O*-metyl oxim (1). Việc trộn có thể tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến khoảng 25°C, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0°C đến khoảng 5°C. Sau khi trộn, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến khoảng 50°C, ví dụ, nằm trong khoảng từ 25°C đến khi hoàn thành phản ứng.

Khi phản ứng được tiến hành với sự có mặt của n-butyl nitrit hoặc tert-butyl nitrit, phản ứng này tạo ra một mol n-butanol hoặc tert-butanol đối với mỗi mol (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-dion *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (2). Thông thường, trong khi tinh chế, độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh bằng axit (ví dụ, bằng axit sulfuric hoặc axit clohydric), và sản phẩm đã kết tủa được lọc. Sản phẩm đã lọc được rửa bằng nước để loại bỏ n-butanol hoặc tert-butanol dư, alcoxít kim loại không phản ứng, tạp chất, và DMF. Sau đó, sản phẩm được làm khô để loại bỏ phần nước dư để tạo ra (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-dion *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (2) dưới dạng chất rắn.

Bước tiếp theo trong quy trình đã được bộc lộ là phản ứng của (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-dion *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (2) với 2-haloetanol để tạo ra (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-dion *O*<sup>2</sup>-(2-hydroxyetyl) *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (3).



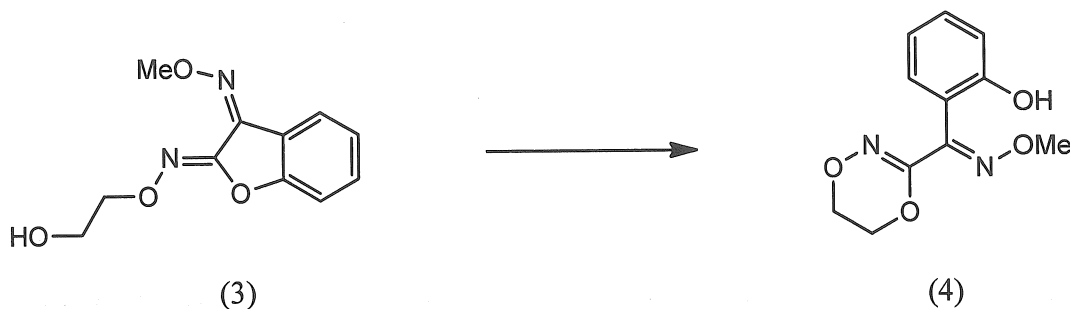
Chất phản ứng 2-haloetanol có thể bao gồm 2-cloetanol, 2-bromoetanol, 2-iodoetanol, hoặc hỗn hợp của chúng. Ví dụ, 2-haloetanol có thể là 2-cloetanol. Theo cách khác, etylen oxit có thể được sử dụng thay cho 2-haloetanol trong phản ứng. Tuy nhiên, 2-haloetanol ít độc hơn so với etylen oxit (là khí ở nhiệt độ môi trường) và có thể được thao tác dễ dàng trên quy mô lớn.

Phản ứng của (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-dion  $O^3$ -metyl dioxim (2) với 2-haloetanol để tạo ra (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion  $O^2$ -(2-hydroxyetyl)  $O^3$ -metyl dioxim (3) được tiến hành với sự có mặt của dung môi. Dung môi thích hợp bất kỳ để tiến hành phản ứng có thể được sử dụng. Tuy nhiên, theo các phương án nhất định, sử dụng dung môi lưỡng cực không proton, như N,N-dimetylformamit (“DMF”), dimetylsulfoxit (“DMSO”), hoặc N-metyl-2-pyrrolidon (“NMP”), nhưng không giới hạn ở các dung môi này. Ví dụ, phản ứng có thể được tiến hành bằng cách sử dụng N,N-dimetylformamit (“DMF”).

Phản ứng của (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-dion  $O^3$ -metyl dioxim (2) với 2-haloetanol để tạo ra (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion  $O^2$ -(2-hydroxyetyl)  $O^3$ -metyl dioxim (3) được tiến hành với sự có mặt của bazơ. Bazơ có thể là cacbonat kim loại, ví dụ, lithi cacbonat ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ), natri cacbonat ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), kali cacbonat ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ), xesi cacbonat ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ), nhưng không giới hạn ở các hợp chất này. Theo một phương án, bazơ có thể là kali cacbonat ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ). Khi kali cacbonat được sử dụng làm bazơ, thì phản ứng này tạo ra một mol kali bicacbonat ( $\text{KHCO}_3$ ) đối với mỗi mol (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion  $O^2$ -(2-hydroxyetyl)  $O^3$ -metyl dioxim (3) được tạo ra. Phản ứng thường được khởi đầu bằng cách trộn (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-dion  $O^3$ -metyl dioxim (2), 2-haloetanol, và bazơ trong dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $0^\circ\text{C}$  đến khoảng  $35^\circ\text{C}$ , ví dụ, nằm trong khoảng từ  $20^\circ\text{C}$  đến khoảng  $30^\circ\text{C}$ . Sau đó, hỗn hợp phản ứng có thể được khuấy ở nhiệt độ trộn của chất phản ứng để hoàn thành phản ứng. Tuy nhiên, để đạt được sự biến đổi nhanh hơn thành sản phẩm, hỗn hợp phản ứng thường được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $50^\circ\text{C}$  đến khoảng  $100^\circ\text{C}$ , ví dụ, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $75^\circ\text{C}$  đến khoảng  $80^\circ\text{C}$ . Phản ứng thường được làm dừng bằng nước để kết tủa sản phẩm từ

dung dịch. Sau đó, sản phẩm được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước để loại bỏ dung môi (như DMSO), muối (như kali bicacbonat), 2-haloetanol không được phản ứng, và bazơ không được phản ứng (như kali cacbonat). Sản phẩm đã lọc sau đó được làm khô để loại bỏ phần nước dư để tạo ra (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion *O*<sup>2</sup>-(2-hydroxyetyl) *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (3) có dạng chất rắn.

Bước tiếp theo trong quy trình đã bộc lộ là phản ứng của (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion *O*<sup>2</sup>-(2-hydroxyetyl) *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (3) với axit để tạo ra (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4):



Sự biến đổi chọn lọc (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion *O*<sup>2</sup>-(2-hydroxyetyl) *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (3) thành (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4) cần đến sự xúc tác của axit. Bất ngờ khi phát hiện ra rằng việc xử lý (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion *O*<sup>2</sup>-(2-hydroxyetyl) *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (3) bằng chất xúc tác axit dẫn đến sự hình thành được ưu tiên ở mức cao của (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4). Theo các phương án nhất định, (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4) được tạo ra riêng, mà không có bất kỳ lượng đáng kể nào của chất đồng phân (*Z*) tương ứng. Axit bất kỳ thích hợp để tiến hành quá trình biến đổi này có thể được sử dụng. Ví dụ, phản ứng có thể được tiến hành bằng hydroclorua (ví dụ, khí hydroclorua), hydrobromua, axit sulfuric, axit metansulfonic, axit triflometansulfonic, axit trifloaxetic, hoặc axit axetic. Bằng cách sử dụng axit làm chất xúc tác, (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4) được điều chế ở độ tinh khiết đồng phân cao và hiệu suất tốt. Ví dụ, tỷ lệ giữa (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim và (*Z*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim có thể lớn hơn 85:1, 90:1, 92:1, 95:1, 98:1, hoặc 99:1.



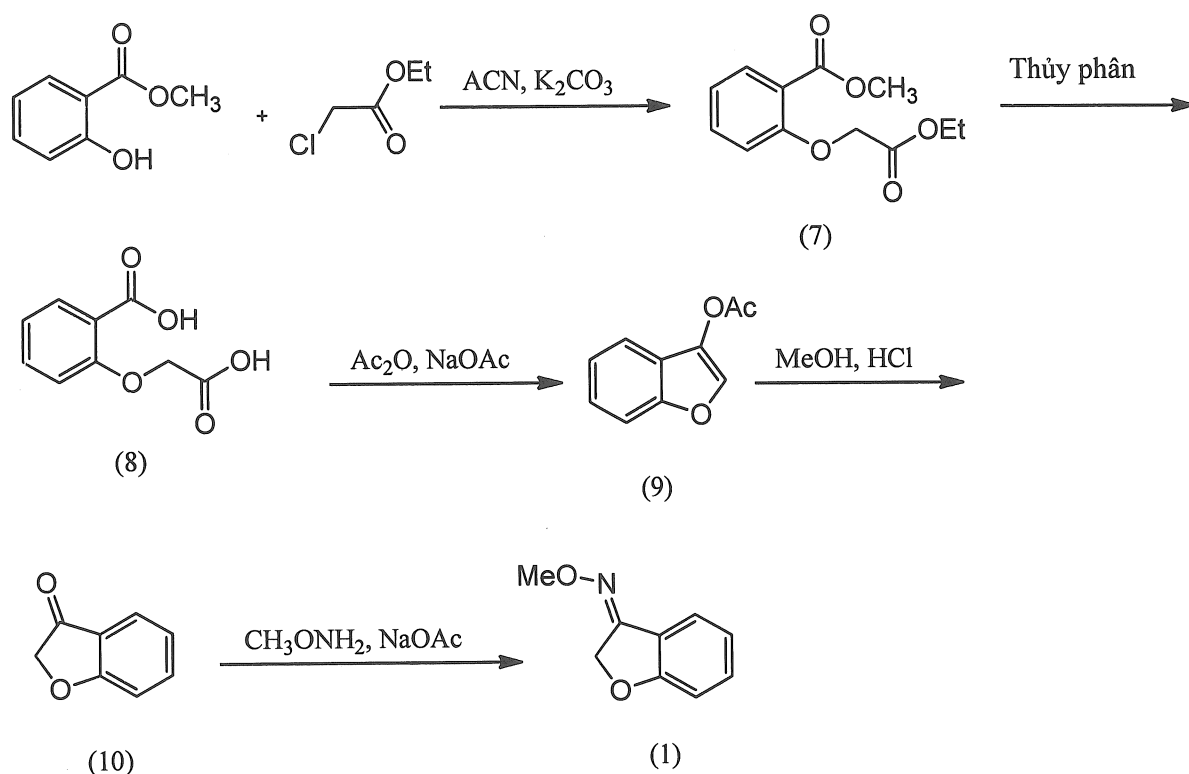
Phản ứng của (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion  $O^2$ -(2-hydroxyetyl)  $O^3$ -metyl dioxim (3) với (E)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon  $O$ -metyl oxim (4) được tiến hành trong dung môi, có thể là dung môi bất kỳ, ổn định đối với tác động của axit. Ví dụ, phản ứng có thể được tiến hành với sự có mặt của dung môi este, như ethyl axetat, propyl axetat, butyl axetat, nhưng không giới hạn ở các dung môi này. Theo phương án này, phản ứng có thể được tiến hành với sự có mặt của butyl axetat. Phản ứng thường khởi đầu bằng cách cho dung dịch chứa (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion  $O^2$ -(2-hydroxyetyl)  $O^3$ -metyl dioxim (3) tiếp xúc với axit ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến khoảng 25°C, ví dụ, nằm trong khoảng từ 0°C đến khoảng 15°C và duy trì nhiệt độ trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến khoảng 24 giờ, ví dụ, nằm trong khoảng từ 4 giờ đến khoảng 6 giờ cho tới khi (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion  $O^2$ -(2-hydroxyetyl)  $O^3$ -metyl dioxim (3) được sử dụng. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp thường được pha loãng bằng nước và độ pH của dung dịch chứa nước được điều chỉnh đến độ pH > 12 bằng bazơ, ví dụ, natri hydroxit. Sau đó, tạp chất hữu cơ được loại bỏ bằng cách chiết bằng dung môi. Dung môi sử dụng cho phản ứng cũng có thể sử dụng cho bước chiết. Sau khi chiết, độ pH của pha chứa nước được hạ thấp bằng axit, ví dụ, bằng axit axetic để kết tinh (E)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon  $O$ -metyl oxim (4). Sau đó, sản phẩm được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước để loại bỏ muối và tạp chất. Sản phẩm đã lọc sau đó được làm khô để loại bỏ nước dư để tạo ra (E)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon  $O$ -metyl oxim (4) có dạng chất rắn.

Dấu hiệu phân biệt của quy trình đã bộc lộ ban đầu là bước tách của (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-dion  $O^3$ -metyl dioxim (2), (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion  $O^2$ -(2-hydroxyetyl)  $O^3$ -metyl dioxim (3), và (E)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon  $O$ -metyl oxim (4) được thực hiện bằng cách sử dụng kỹ thuật lọc đơn giản và không cần đến các phương pháp tinh chế đắt tiền, phức tạp, và mất nhiều thời gian, như phương pháp tái kết tinh hoặc phương pháp sắc ký. Ngoài ra, bước tách (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-dion  $O^3$ -metyl dioxim (2), (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion  $O^2$ -(2-hydroxyetyl)  $O^3$ -metyl dioxim (3), và (E)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon  $O$ -metyl oxim (4) diễn ra ở nhiệt độ 0°C hoặc cao hơn, và không cần đến các điều kiện làm lạnh sâu ở nhiệt độ thấp. Đáng chú ý là độ tinh khiết của (E)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon  $O$ -metyl oxim (4)

đã tách là 99% hoặc cao hơn theo các phương án nhất định. Do đó, do hiệu quả, sự tiện lợi, và giá thành thấp của nó, mà quy trình cải tiến đã bộc lộ để điều chế (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4) có trị số đặc biệt đối với các ứng dụng trong công nghiệp.

Các phương pháp tổng hợp benzofuran-3(2*H*)-on *O*-metyl oxim (1) đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, benzofuran-3(2*H*)-on *O*-metyl oxim (1) có thể được điều chế như mô tả trong sơ đồ 1.

Sơ đồ 1



Theo sơ đồ 1, methyl salixylat phản ứng với etyl cloaxetat với sự có mặt của kali cacbonat để tạo ra methyl 2-(2-etoxy-2-oxoetoxy)benzoat (7). Bước thủy phân methyl 2-(2-etoxy-2-oxoetoxy)benzoat (7) sau khi tạo vòng liên tiếp axit 2-(cacboxymetoxy)benzoic (8) bằng anhydrit của axit axetic với sự có mặt của natri axetat tạo ra benzofuran-3-yl axetat (9) mà được biến đổi thành benzofuran-3(2*H*)-on (10) bằng phản ứng metanol phân. Bước xử lý benzofuran-3(2*H*)-on (9) bằng *O*-metylhydroxylamin và natri axetat tạo ra benzofuran-3(2*H*)-on *O*-metyl oxim (1).

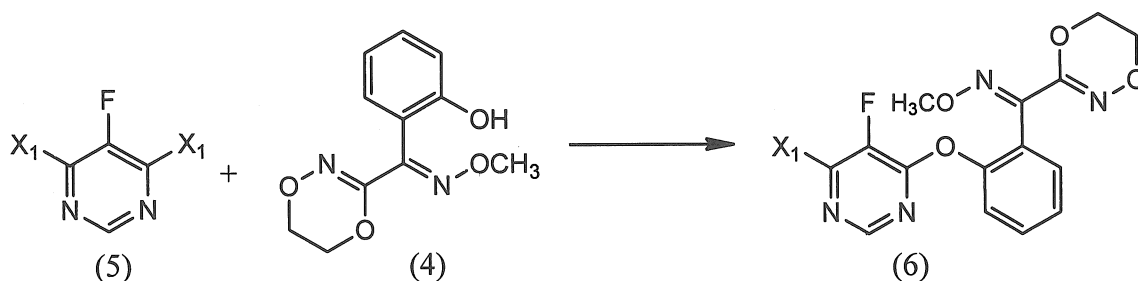
Như được nêu ở trên, nhóm chức oxim của (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4) có cùng cấu tạo với nhóm chức oxim

của fluoxastrobin. Hợp chất trung gian này có thể được sử dụng để điều chế fluoxastrobin như được mô tả dưới đây.

Theo một phương án, quy trình đã bộc lộ để điều chế (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4) còn bao gồm phương pháp điều chế fluoxastrobin từ (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4).

Ví dụ, phần mô tả bao gồm phương pháp điều chế fluoxastrobin bao gồm các bước:

(iv) phản ứng của 4,6-di-halo-5-flo-pyrimidin (5), trong đó  $X_1$  là halogen, với (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4), tùy ý với sự có mặt của dung môi thứ nhất và tùy ý với sự có mặt của bazơ, để tạo ra (*E*)-(2-((6-halo-5-flopyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)metanon *O*-metyl oxim (6):



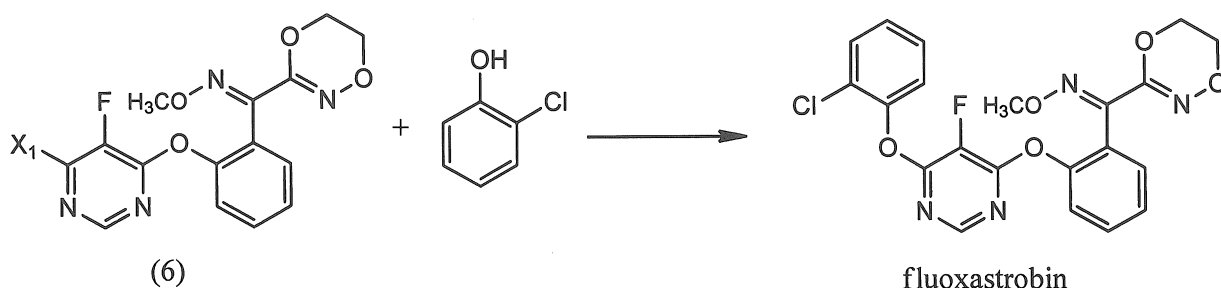
Bước phản ứng của 4,6-di-halo-5-flo-pyrimidin (5), trong đó mỗi  $X_1$  là halogen, với (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4) có thể được tiến hành với sự có mặt của amin bậc ba, ví dụ, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (“DABCO”), 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-en (“DBN”), hoặc 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (“DBU”), và ví dụ, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (“DABCO”).

Theo một phương án, lượng 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan có thể nằm trong khoảng từ 0,02 mol đến khoảng 0,4 mol trên mỗi mol hợp chất (*E*)-(2-((6-halo-5-flopyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)metanon *O*-metyl oxim (4).

Theo một phương án khác, lượng 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan nằm trong khoảng từ khoảng 0,02 mol đến khoảng 0,2 mol trên mỗi mol hợp chất (*E*)-(2-((6-halo-5-

flopyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)metanon O-metyl oxim  
(4).

(v) Bước (iv) được nối tiếp bằng phản ứng của (*E*)-(2-((6-halo-5-flopyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)metanon *O*-metyl oxim (6) với 2-clophenol, tùy ý với sự có mặt của dung môi thứ hai và tùy ý với sự có mặt của bazơ, để tạo ra fluoxastrobin:



Dung môi thứ nhất và thứ hai có thể giống hoặc khác nhau.

Các bước (iv) và (v) trong quy trình điều chế fluoxastrobin có thể được tiến hành theo quy trình một bước, nghĩa là không có quy trình tách và tinh chế hợp chất trung gian (6). Khi các bước (iv) và (v) được tiến hành theo quy trình một bước, các dung môi thứ nhất và thứ hai nhất thiết phải giống nhau.

Trong bước phản ứng của 4,6-di-halo-5-flo-pyrimidin (5), trong đó X<sub>1</sub> là halogen, với (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4), lượng 4,6-di-halo-5-flo-pyrimidin (5) có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1 mol đến khoảng 4 mol trên mỗi mol (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4).

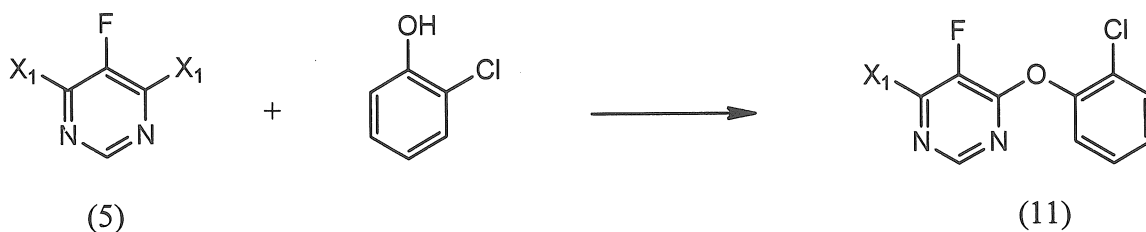
Trong bước phản ứng của (E)-(2-(((6-halo-5-flopyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)metanon O-metyl oxim (6) với 2-clophenol, lượng 2-clophenol có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,8 mol đến khoảng 4 mol trên mỗi mol hợp chất (E)-(2-(((6-halo-5-flopyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)metanon O-metyl oxim (6).

Trong quy trình điều chế fluoxastrobin, bước phản ứng của 4,6-di-halo-5-fluoropyrimidin (5), trong đó X<sub>1</sub> là halogen, với (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (6) có thể được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến khoảng 100°C, ví dụ, nằm trong khoảng từ 40°C đến khoảng 80°C.

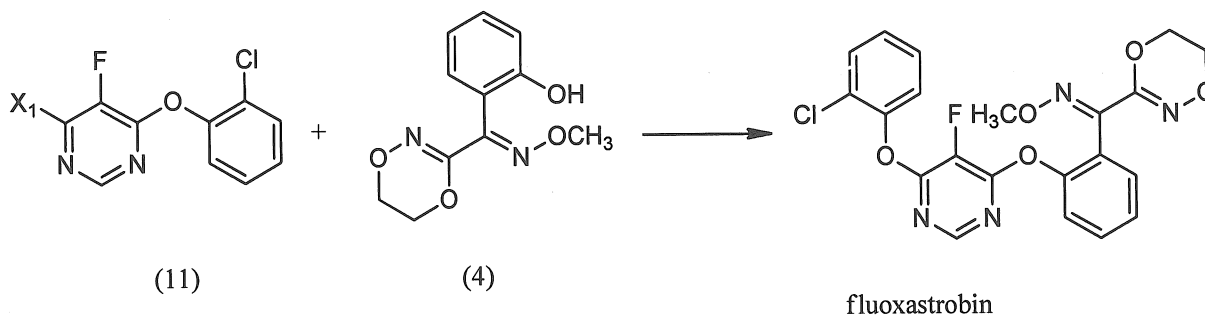
Thời gian phản ứng có thể thay đổi từ khoảng 1 giờ đến khoảng 10 giờ, ví dụ, từ khoảng 1 giờ đến khoảng 6 giờ.

Theo cách khác, fluoxastrobin có thể được điều chế từ (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4) bằng:

(iv) phản ứng của 4,6-di-halo-5-flo-pyrimidin (5), trong đó  $X_1$  là halogen, với 2-clophenol, tùy ý với sự có mặt của dung môi và tùy ý với sự có mặt của bazơ, để tạo ra 4-halo-6-(2-clophenoxy)-5-flopyrimidin (11):



(v) và phản ứng của 4-halo-6-(2-clophenoxy)-5-flopyrimidin (11) với (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4), tùy ý với sự có mặt của dung môi và tùy ý với sự có mặt của bazơ, để tạo ra fluoxastrobin:



Dung môi trong các bước (iv) và (v) đối với phương pháp điều chế fluoxastrobin, có thể là dung môi keton, ví dụ, methyl iso-butyl keton (MIBK). Bazơ trong các bước (iv) và (v) của phương pháp có thể là cacbonat kim loại, ví dụ, kali cacbonat.

Theo các phương án này,  $X_1$  có thể là flo, clo, brom, và iot. Ví dụ,  $X_1$  có thể là clo.

Các bước (iv) và (v) trong quy trình của phương pháp điều chế fluoxastrobin có thể được tiến hành với sự có mặt của dung môi. Theo một phương án, dung môi có thể bao gồm dung môi hydrocacbon, dung môi hydrocacbon được halogen hóa, dung môi ete, dung môi keton, dung môi nitril, dung môi amit, dung môi este, dung môi sulfoxit, dung môi sulfon, nước, hoặc hỗn hợp của chúng. Dung môi hydrocacbon có thể bao

gồm dung môi béo, dung môi vòng béo, dung môi thơm, hoặc hỗn hợp của chúng. Các ví dụ không giới hạn về dung môi hydrocacbon bao gồm ete dầu mỏ, pentan, hexan, heptan, xyclohexan, metylxyclohexan, benzen, toluen, 1,2-xylen, 1,3-xylen, 1,4-xylen, etylbenzen, và cumen. Các ví dụ không giới hạn về dung môi được halogen hóa bao gồm clobenzen, diclobenzen, diclometan, clorofom, cacbon tetracloerua, 1,1-dicloetan, 1,2-dicloetan, 1,1,1-tricloetan, và 1,1,2-tricloetan. Các ví dụ không giới hạn về dung môi ete bao gồm dietyl ete, diisopropyl ete, metyl-tert-butyl ete, metyl-tert-amyl ete, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran (“THF”), 2-metyltetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan (“DME”), và anisol. Các ví dụ không giới hạn về dung môi keton bao gồm axeton, 2-butanon, metyl isobutyl keton, xyclopentanon, và xyclohexanon. Theo một phương án, dung môi keton có thể bao gồm metyl isobutyl keton. Các ví dụ không giới hạn về dung môi nitril bao gồm axetonitril (“ACN”), propionitril, n-butyronitril, iso-butyronitril, và benzonitril. Các ví dụ không giới hạn về dung môi amit bao gồm N,N-dimetylformamit (“DMF”), N,N-dimetylaxetamit (“DMA”), N-metylformamit, N-metylpyrrolidon (“NMP”), và hexametylphosphoric triamit (“HMPA”). Các ví dụ không giới hạn về dung môi este bao gồm metyl axetat và etyl axetat. Các ví dụ không giới hạn về dung môi sulfoxit bao gồm dimetyl sulfoxit (“DMSO”). Các ví dụ không giới hạn về dung môi sulfon bao gồm sulfolan.

Theo một phương án, dung môi có thể là hỗn hợp của dung môi hydrocacbon và dung môi amit.

Ví dụ, dung môi có thể là hỗn hợp của dung môi hydrocacbon thơm và dung môi amit. Các ví dụ không giới hạn về dung môi hydrocacbon thơm trong hỗn hợp này có thể bao gồm benzen, toluen, 1,2-xylen, 1,3-xylen, 1,4-xylen, etylbenzen, và cumen. Các ví dụ không giới hạn về dung môi amit có thể bao gồm N,N-dimetylformamit (“DMF”), N,N-dimetylaxetamit (“DMA”), N-metylformamit, N-metylpyrrolidon (“NMP”), và hexametylphosphoric triamit (“HMPA”). Ví dụ, dung môi này có thể là hỗn hợp của dung môi hydrocacbon thơm như xylen hoặc toluen bất kỳ và dung môi amit, ví dụ có thể là N,N-dimetylformamit (“DMF”), N,N-dimetylaxetamit (“DMA”), N-metylformamit, N-metylpyrrolidon (“NMP”), hoặc hexametylphosphoric triamit (“HMPA”). Ví dụ, dung môi có thể là hỗn hợp của dung môi hydrocacbon thơm như xylen và dung môi amit bất kỳ, ví dụ N,N-dimetylformamit (“DMF”), N,N-dimetylaxetamit (“DMA”), N-metylformamit, N-metylpyrrolidon (“NMP”), hoặc

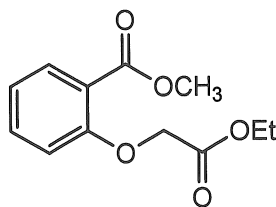
hexamethylphosphoric triamit (“HMPA”). Trong một ví dụ khác, dung môi có thể là hỗn hợp của dung môi hydrocacbon thơm như toluen và dung môi amit như N,N-dimethylformamit (“DMF”), N,N-dimethylacetamit (“DME”), N-methylformamit, N-methylpyrrolidon (“NMP”), hoặc hexamethylphosphoric triamit (“HMPA”).

Ngoài ra, các bước (iv) và (v) của phương pháp điều chế fluoxastrobin có thể được tiến hành với sự có mặt của bazơ. Theo một phương án, bazơ có thể bao gồm bazơ vô cơ, bazơ hữu cơ, hoặc hỗn hợp của chúng. Bazơ vô cơ này có thể bao gồm hydroxit, hydrua, axetat, cacbonat, bicarbonat, hoặc hỗn hợp của chúng. Các ví dụ không giới hạn về bazơ vô cơ bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, natri hydrua, kali hydrua, canxi hydrua, natri axetat, kali axetat, natri cacbonat, kali cacbonat, rubidi cacbonat, xesi cacbonat, natri bicarbonat, và kali bicarbonat. Các ví dụ không giới hạn về bazơ hữu cơ bao gồm trimetylamin, trietylamin, tributylamin, N,N-dimetylamin, N,N-di-isopropyletylamin, N,N-dimetylbenzylamin, pyridin, 2-methylpyridin (2-picolin), 2,6-dimethylpyridin (2,6-lutidin), N-methylpiperidin, N-methylmorpholin (“NMM”), N,N-dimetylaminopyridin (“DMAP”), 1,5-diazobixyclo[4,3,0]non-5-en (“DBN”), và 1,8-diazobixyclo[5,4,0]undec-7-en (“DBU”).

Sáng chế còn được minh họa bằng các ví dụ sau, các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không được hiểu là giới hạn sáng chế.

#### Ví dụ thực hiện sáng chế

##### Metyl 2-(2-etoxy-2-oxoetoxy)benzoat (7)



(7)

Bổ sung etyl cloaxetat (441,4 g, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl salixylat (500 g, 3,288 mol) và K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 g, 1,1 đương lượng) trong DMF (2,0 L) trong khi nhiệt độ được giữ thấp hơn 30°C. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong thời gian 18 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C và được lọc. Phần rắn đã thu gom được rửa bằng DMF (2 × 500 mL) và được

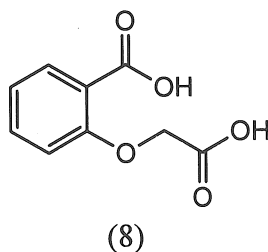
làm khô bằng cách thông khí trong thời gian từ 15 đến 30 phút. Dịch cái liên kết được cô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong chân không, và phần cặn còn được giữ trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong thời gian từ 30 đến 60 phút nữa để tạo ra metyl 2-(2-etoxy-2-oxoetoxy)benzoat (7) có dạng sản phẩm thô (783 g, 100%) được tiến hành trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

IR (cm<sup>-1</sup>) 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.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 1,306-1,271 (t, *J*=3,2 Hz, 3H), 3,906 (s, 3H), 4,292-4,238 (q, 2H), 4,713 (s, 2H), 6,897-6,877 (d, *J*= 8 Hz, 1H), 7,068-7,028 (m, 1H), 7,464-7,420 (m, 1H), 7,844-7,820 (dd, 1H, *J*= 8 Hz).

Độ tinh khiết HPLC: 99%.

#### Axit 2-(cacboxymetoxy)benzoic (8)



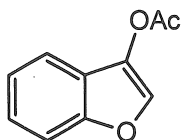
Bổ sung 2-(2-etoxy-2-oxoetoxy)benzoat (7) (783 g, 3,286 mol) vào dung dịch chứa NaOH (394,5 g, 3,0 đương lượng) trong H<sub>2</sub>O (3,12 L) trong khi nhiệt độ được giữ trong khoảng từ 15 đến 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và gia nhiệt đến nhiệt độ 40°C trong thời gian 2 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng H<sub>2</sub>O (295,5 g, 5 đương lượng) và độ pH được điều chỉnh đến khoảng từ 2 đến 3 bằng cách sử dụng H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> đặc (578 g, 1,76 đương lượng) trong khi giữ nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 25°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15 đến 25°C trong thời gian 2 giờ. Sản phẩm này được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng H<sub>2</sub>O (2 × 1,57 L). Sản phẩm này được làm khô bằng cách thông khí ở nhiệt độ từ 20 đến 30°C trong thời gian 60 phút, và sau đó được làm khô bằng không khí ở nhiệt độ từ 70 đến 85°C cho đến khi hàm lượng ẩm bằng NMT 1,0% trọng lượng để tạo ra axit 2-(cacboxymetoxy)benzoic (8) (548 g, 85%) có dạng chất rắn.



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

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4,734(s, 2H), 6,975-6,954 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,008-6,954 (m, 1H), 7,457-7,413 (m, 1H), 7,633-7,610 (m,  $J=1,6$  Hz, 1H), 12,791 (bs, 2H). MS (EI)  $m/z$ : 195,2 (M-1); MS (EI) ( $m/z$ ): 195,2 (M-1), 137,2, 117, 97. Độ tinh khiết HPLC: 98%.

Benzofuran-3-yl axetat (9)



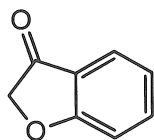
(9)

Axit 2-(cacboxymetoxi)benzoic (8) (548 g, 2,793 mol) được bổ sung vào anhydrit của axit axetic (1,778 g, 6,23 đương lượng) trong khi khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C. Pyridin (22,11 g, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp này, và hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu (từ 130 đến 140°C) trong thời gian 20 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng này được làm mát đến nhiệt độ từ 50 đến 60°C và được cô bằng cách chưng cất trong chân không. Sau khi chưng cất hoàn thành, phần cặn được giữ trong chân không ở nhiệt độ từ 50 đến 60°C trong thời gian 30 phút để thu được benzofuran-3-yl axetat (9) thô (492 g, hiệu suất 100%) được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3060,43w, 1759,45s, 1577,24s, 1449,18s, 1361,45s, 1179,20s, 1090,38s, 890,75, 742,41.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,384 (s, 3H), 7,332-7,292(dd, 1H), 7,411-7,37 (dd, 1H), 7,62-7,576 (dd,  $J=9$  Hz, 2H), 8,2 (s, 1H). GC-MS (EI)  $m/z$ : 176. Độ tinh khiết HPLC: 99%.

Benzofuran-3(2H)-on (10)



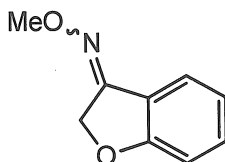
(10)

Bổ sung dung dịch chứa  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (98%, 346,6 g, 1,24 đương lượng) trong nước  $\text{H}_2\text{O}$  (2,266 g, 45 đương lượng) vào dung dịch chứa benzofuran-3-yl axetat (9) (492 g, 2,792 mol) trong metanol (1,915 mL) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu (từ 65 đến 70°C) trong thời gian 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C và được giữ ở nhiệt độ đó trong thời gian 1 giờ để kết tủa sản phẩm. Sản phẩm này được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng  $\text{H}_2\text{O}$  ( $3 \times 1,644$  mL) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C. Sau đó, sản phẩm đã thu gom được làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C để thu được benzofuran-3-on (307 g, 82%) có dạng chất rắn.

IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2935,34, 1725,66, 1468,50, 1193,97.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz; DMSO)  $\delta$  4,807 (s, 2H), 7,176-7,138 (t, 1H), 7,303-7,283 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7,657-7,635 (m, 1H), 7,748-7,705 (m, 1H). GC-MS (EI)  $m/z$ : 134,13. M.P.: 101-103°C. Độ tinh khiết HPLC: 95%.

Benzofuran-3(2H)-on *O*-metyl oxim (1)



(1)

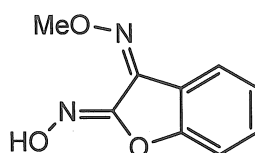
Bổ sung từ từ axit axetic (128,17 g, 0,93 đương lượng) vào hỗn hợp chứa benzofuran-3-on (307 g, 2,288 mol), *O*-metyl-hydroxylamin hydroclorua (210,57 g, 1,1 đương lượng) và natri axetat (206,82 g, 1,1 đương lượng) trong diclometan (1,700 g, 1,282 mL) trong khi nhiệt độ được giữ ở từ 20 đến 30°C. Sau khi bổ sung, mẻ này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu (từ 40 đến 45°C) trong thời gian 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ từ 20 đến 30°C.  $\text{H}_2\text{O}$  (1,538 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ từ 20 đến 30°C trong thời gian từ 10 đến 15 phút. Khi hỗn hợp lắng xuống, các pha được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng  $\text{H}_2\text{O}$  (1,538 mL). Pha hữu cơ được cô trong chân không ở nhiệt độ từ 20 đến 40°C. Sau khi quá trình chưng cất hoàn thành, phần cặn được giữ trong chân không trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ từ 40 đến 45°C để thu được benzofuran-3(2H)-

on *O*-metyl oxim thô (1) dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân (355 g, 95%) mà được tiến hành trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

IR (cm<sup>-1</sup>) 3070,02, 2898,40, 1604,89s, 1398,80s, 1537,36, 1465,17, 1041,49, 985,45s, 747,70s, 628,55s, 554,54s.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 3,990 (s, 3H), 5,081 (s, 2H), 6,997-6,931 (m, 1H), 7,354-7,311 (m, 1H), 7,610-7,589 (m, *J*=7,8 Hz, 1H). MS (EI) *m/z*: 164 (M+1); MS (EI) *m/z*: 164 (M+1); 132,9. M.P: 35-37°C. Độ tinh khiết HPLC: 99%.

(2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-dion *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (2)



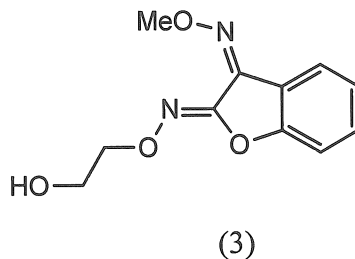
(2)

Bổ sung từ từ *n*-butyl nitrit (274,42 g, 1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa natri metoxit (176,36 g, 1,5 đương lượng) trong DMF (2,960 mL) trong khi nhiệt độ được giữ ở từ 0 đến 5°C. Sau khi hoàn thành bước bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C trong thời gian từ 10 đến 15 phút. Dung dịch chứa benzofuran-3(2*H*)-on *O*-metyl oxim (1) (355 g, 2,177 mol) trong DMF (355 mL) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng trong khi nhiệt độ được giữ ở nhiệt độ trong khoảng từ 0 đến 5°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ từ 20 đến 30°C, được khuấy trong thời gian 4 giờ cho đến khi phản ứng hoàn thành, và sau đó được làm mát đến nhiệt độ từ 0 đến 10°C. H<sub>2</sub>O (7,105 mL) được bổ sung từ từ ở nhiệt độ từ 0 đến 10°C để dừng phản ứng. Độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 1 đến 2 bằng cách sử dụng H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 50% trong nước (665,76 g, 1,56 đương lượng) trong khi nhiệt độ được giữ trong khoảng từ 0 đến 5°C. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ từ 5 đến 10°C trong thời gian 30 phút. Sản phẩm này được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng H<sub>2</sub>O (4 × 1,420 mL) ở nhiệt độ 30°C, và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ từ 60 đến 70°C để thu được (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-dion *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (2) có dạng chất rắn (310 g, 74%).

IR (cm<sup>-1</sup>) 3243,39s, 3109,24m, 2935,39m, 2830,17m, 1599,15s.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,112 (s, 3H), 7,259-7,221 (m,  $J=7,6$  Hz, 1H), 7,347-7,327 (d,  $J=8$  Hz, 1H), 7,605-7,563 (m, 1H), 8,043-8,022 (m,  $J=7,6$  Hz, 1H), 11,351 (s, 1H). 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. Độ tinh khiết HPLC: 95%.

(2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion  $O^2$ -(2-hydroxyetyl)  $O^3$ -metyl dioxim (3)



Hỗn hợp chứa (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion  $O^3$ -metyl dioxim (2) (310 g, 1,611 mol), DMSO (930 mL), 2-cloetanol (155,92 g, 1,2 đương lượng) và kali cacbonat (311,28 g, 1,4 đương lượng) được gia nhiệt đến nhiệt độ từ 75 đến 80°C trong thời gian 12 giờ đến khi phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ từ 20 đến 30°C. Hỗn hợp này được rót cẩn thận vào  $\text{H}_2\text{O}$  (3,718 mL) trong khi giữ nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 35°C. Khi bước bổ sung hoàn thành, hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ từ 10 đến 20°C trong thời gian từ 45 đến 60 phút. Sản phẩm đã kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước (2 x 1,240 mL). Sản phẩm đã thu gom được làm khô trong chân không trên bộ lọc trong thời gian từ 1 đến 2 giờ để thu được (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion  $O^2$ -(2-hydroxyetyl)  $O^3$ -metyl dioxim (3) (323,5 g, 85%) có dạng chất rắn.

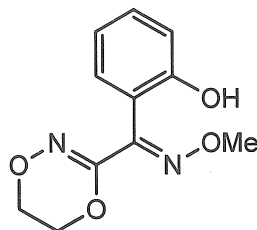
IR ( $\text{cm}^{-1}$ , KBr) 3434,29s, 3078,21w, 2939,71s, 2819,94w, 1594,86s, 1456,72s, 1345,45m, 1301,57w, 1064,99s, 933,28w, 868,16w.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  2,126-2,140 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 3,974-3,980 (m, 2H), 4,220 (s, 3H), 4,379-4,389 (m, 2H), 7,162-7,196 (m, 2H), 7,448-7,487 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 8,056-8,076 (d,  $J = 8$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  59,534 ( $-\text{CH}_2-$ ), 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 (% diện tích): 86%. M.P. 89-91°C.

(*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4)

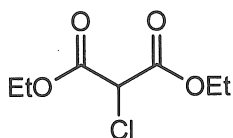


(4)

Bổ sung HCl khan (299,89 g, 6,0 đương lượng) vào butyl axetat (1,100 mL) được làm mát đến nhiệt độ từ 0 đến 15°C trong thời gian 60 phút. (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-dion *O*<sup>2</sup>-(2-hydroxyetyl) *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim (3) (323,5 g, 1,369 mol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 4 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, hệ thống được thổi bằng nitơ trong thời gian 30 phút và pha loãng bằng H<sub>2</sub>O (970,57 mL). Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH >12 bằng dung dịch của natri hydroxit chứa nước 11,13% (2,461 g, 5,0 đương lượng) trong khi giữ nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 15°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 15 phút và các pha được tách ra. Lớp chứa nước giàu sản phẩm được rửa bằng butyl axetat (2 × 1,470 mL) và độ pH của lớp chứa nước được điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 5 đến 5,5 bằng cách sử dụng axit axetic chứa nước 50% (323,5 g, 1,96 đương lượng). Hỗn hợp tạo thành được làm mát đến nhiệt độ 0°C và được khuấy trong thời gian 30 phút để kết tinh sản phẩm. Sản phẩm này được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng H<sub>2</sub>O (647 mL), và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 40°C để thu được (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4) có dạng chất rắn kết tinh (210 g, 65%).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 3,960 (s, 3H), 4,149-4,169 (t, *J*=4 Hz, 2H), 4,411-4,431 (t, *J*=4 Hz, 2H), 6,844-6,907 (m, 4H), 7,270-7,313 (m, 1H), 7,367-7,390 (dd, *J*=1,2 Hz, *J*=1,6 Hz, 1H). HPLC (% diện tích): 99%. M.P. 110-114°C.

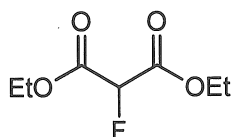
#### Dietyl 2-clomalonat



Bước điều chế dietyl 2-clomalonat có thể được thực hiện bằng phương pháp đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng phương pháp của Babu, G.R. et al.

(Der Pharma Chemica (2011) 3(6):437-442). Sulfuryl clorua được bổ sung vào diethyl malonat ở nhiệt độ 60°C. Tỷ lệ mol của sulfuryl clorua so với diethyl malonat là xấp xỉ 1,2:1. Các khí HCl và SO<sub>2</sub> đã tạo ra được cho thông hơi với máy lọc khí khi chúng được tạo ra. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ 60°C và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được diethyl 2-clomalonat có dạng cặn, phần cặn này được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

#### Diethyl 2-flomalonat



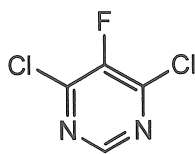
Diethyl 2-clomalonat được bổ sung vào hỗn hợp chứa triethylamoni hydroflorua và triethylamin ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 90°C trong khi khuấy. Lượng dư mol của triethylamoni hydroflorua và triethylamin đối với diethyl 2-clomalonat được sử dụng. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp này được làm mát và pha loãng bằng nước. Sản phẩm này được chiết bằng xylene. Các pha được tách ra và pha hữu cơ được cô để thu được diethyl 2-flomalonat có dạng cặn, phần cặn này được đưa vào bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

#### 5-flopyrimidin-4,6-diol



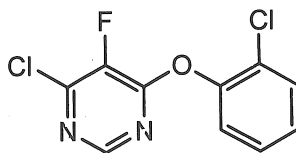
Dung dịch chứa diethyl 2-flomalonat trong formamit được bổ sung vào dung dịch chứa lượng dư mol của natri metylat trong metanol được gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C trong thời gian nhiều hơn 4 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, nước được bổ sung vào. Hỗn hợp này được axit hóa bằng axit clohydric để kết tủa sản phẩm. Sản phẩm được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được làm khô hoàn toàn để thu được 5-flopyrimidin-4,6-diol (75%) có dạng chất rắn.

## 4,6-diclo-5-flopyrimidin



5-flopyrimidin-4,6-diol được tạo huyền phù trong phosphor oxyclorea dư và hỗn hợp này được gia nhiệt trong khi khuấy đến nhiệt độ 85°C trong thời gian 4 giờ cho tới khi ngừng tạo ra hydroclorua. Phosphor triclorea được bổ sung vào hỗn hợp này trong thời gian 15 phút sau đó nạp đẳng mol khí clo trong thời gian từ 1 đến 2 giờ. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ từ 105 đến 108°C và được khuấy cho tới khi ngừng tạo ra khí thải. Hỗn hợp này được cô đến khi còn cặn để loại bỏ POCl<sub>3</sub> dư thừa ở áp suất nằm trong khoảng từ 15.10<sup>3</sup> đến 2.10<sup>4</sup> Pa (từ 150 đến 200 mbar). Sau đó, phần cặn được chưng cất ở áp suất 0,5 mbar ở nhiệt độ khoảng 40°C để thu được 4,6-diclo-5-flopyrimidin (82%) có dạng chất lỏng.

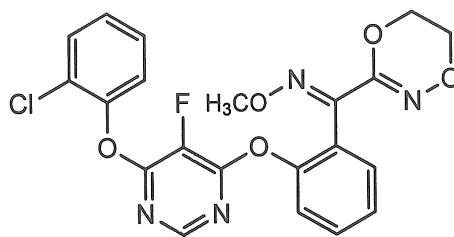
## 4-clo-6-(2-clophenoxy)-5-flopyrimidin (11)



(11)

Bổ sung 2-clophenol (825 kg, 1,003 đương lượng) vào hỗn hợp khuấy chứa methyl iso-butyl keton (MIBK) (5,000 L), kali cacbonat (1,150 kg, 1,3 đương lượng) và DCFP (1,067 kg, 6,39 kmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 2 giờ. Trong khi bổ sung, nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng tăng lên đến 78°C. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 78°C trong thời gian 4 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, nước (4000 L) được bổ sung vào hỗn hợp nóng để hòa tan muối đã được tạo ra. Sau khi các pha được lắng xuống và được tách ra, pha muối phía dưới được chuyển sang bước xử lý sơ bộ nước thải bằng thủy phân bằng áp lực. 4-clo-6-(2-clophenoxy)-5-flopyrimidin (11) còn lại trong MIBK được chuyển vào bể chứa để sử dụng trong bước cuối cùng.

## Fluoxastrobin



Dung dịch chứa (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4) (800 kg, 3,38 kmol) và DABCO (16 kg, 0,142 kmol, 0,042 đương lượng) trong nước (650 kg) được bổ sung vào dung dịch chứa 4-clo-6-(2-clophenoxy)-5-flopyrimidin (11) trong MIBK (3,176 kg, khoảng 28% trọng lượng, 3,43 kmol, 1,015 đương lượng). Kali cacbonat (625 kg, 1,34 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 70°C trong thời gian 3 giờ. Nước (khoảng 2500 kg) được bổ sung vào hỗn hợp nóng để hòa tan tất cả các muối đã tạo ra. Các pha được lắng và được tách ra. Pha muối phía dưới được chuyển sang bước xử lý sơ bộ nước thải bằng cách thủy phân bằng áp suất. Pha sản phẩm hữu cơ được chưng cất cho tới khi còn lại khoảng 1/3 thể tích ban đầu của nó. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ 20°C. Metanol được bổ sung vào để kết tủa sản phẩm. Huyền phù này được làm mát đến nhiệt độ 5°C, được lọc, được rửa bằng metanol và được làm khô để thu được fluoxastrobin (1,430 kg, 92% trong 2 bước).

IR (cm<sup>-1</sup>, 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.

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

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 (% diện tích): 99,40%. M.P. 108-112°C.



Sáng chế được dự định bao gồm tất cả các chất đồng vị của các nguyên tử có trong các hợp chất theo sáng chế. Các chất đồng vị bao gồm các nguyên tử này có cùng số lượng nguyên tử nhưng chỉ số khối lượng khác nhau. Bằng cách ví dụ, và không giới hạn, các chất đồng vị của hydro bao gồm triti và đơteri và chất đồng vị của cacbon bao gồm  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ , và  $^{14}\text{C}$ .

Thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể và không nhằm mục đích giới hạn sáng chế. Như được sử dụng trong bản mô tả này, các dạng số ít dùng như dạng số nhiều, bao gồm “ít nhất một,” trừ khi ngữ cảnh sử dụng thể hiện rõ ràng theo cách khác. “Hoặc” có nghĩa là “và/hoặc”. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “và/hoặc” bao gồm hỗn hợp bất kỳ và tất cả các hỗn hợp của một hoặc nhiều chất được liệt kê có liên quan. Cần hiểu thêm rằng các thuật ngữ “bao gồm” và/hoặc “chứa”, hoặc “gồm” và/hoặc các biến thể ngữ pháp khác của nó khi được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ rõ sự có mặt của các dấu hiệu, khoảng, số nguyên, bước, thao tác, yếu tố, và/hoặc các thành phần đã nêu, nhưng không loại trừ sự có mặt hoặc bổ sung một hoặc nhiều dấu hiệu, khoảng, số nguyên, bước, thao tác, yếu tố, các thành phần khác, và/hoặc các nhóm của nó.

Dạng số ít “một” không dùng để chỉ giới hạn về lượng, mà là chỉ ra sự có mặt của ít nhất một chất đã nêu. Thuật ngữ “hoặc” có nghĩa là “và/hoặc”. Cụm từ chuyển tiếp kết thúc mở “chứa” bao gồm cụm từ chuyển tiếp trung gian “chủ yếu gồm có” và cụm từ kết thúc đóng “gồm có.” Yêu cầu bảo hộ trích dẫn một trong số ba cụm từ chuyển tiếp này, hoặc với cụm từ chuyển tiếp khác như “chứa” hoặc “gồm” có thể được viết với cụm từ chuyển tiếp bất kỳ khác trừ khi ngữ cảnh sử dụng hoặc lĩnh vực kỹ thuật thể hiện rõ ràng theo cách khác. Việc trích dẫn các khoảng trị số chỉ nhằm mục đích phù hợp với phương pháp viết tắt đề cập đến từng trị số riêng biệt nằm trong khoảng giá trị, trừ khi có quy định khác, và mỗi trị số riêng biệt được kết hợp trong bản mô tả này như thể nó được trích dẫn riêng ở đây. Các đầu mút của tất cả các khoảng đều nằm trong các khoảng này và có thể kết hợp được độc lập. Tất cả các phương pháp đã mô tả trong bản mô tả này có thể được tiến hành theo thứ tự thích hợp trừ khi có quy định khác hoặc nội dung có sự mâu thuẫn rõ ràng về nghĩa. Việc sử dụng ví dụ bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ được nêu làm ví dụ (ví dụ, “như”), chỉ nhằm để minh họa rõ hơn sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế trừ khi được bảo hộ theo cách khác. Không có ngôn ngữ nào trong bản mô tả này nên được hiểu là chỉ ra yếu tố không được bảo hộ

nào là cần thiết cho việc thực hiện sáng chế như được sử dụng trong bản mô tả này. Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có cùng ý nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế thuộc về.

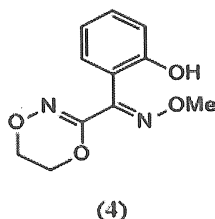
Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “halogen” dùng để chỉ flo, clo, brom, hoặc iot.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ (bao gồm cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật) được sử dụng trong bản mô tả này có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế thuộc về. Cần hiểu thêm rằng các thuật ngữ, như các thuật ngữ được định nghĩa trong các từ điển thông dụng, nên được hiểu là các thuật ngữ này có nghĩa phù hợp với nghĩa của chúng trong nội dung của lĩnh vực có liên quan và sáng chế, và sẽ không được hiểu theo nghĩa lý tưởng hóa hoặc chính thức quá mức trừ khi được quy định rõ trong bản mô tả này.

Mặc dù sáng chế được mô tả liên quan đến phương án được nêu làm ví dụ, nhưng người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng các thay đổi khác nhau có thể được thực hiện và các phương án tương đương có thể được thay thế cho các dấu hiệu của nó mà không tách rời khỏi phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, nhiều cải biến có thể được thực hiện để phù hợp với trường hợp hoặc tài liệu cụ thể theo các hướng dẫn của sáng chế mà không tách khỏi phạm vi chủ yếu của sáng chế. Do đó, cần được dự định rằng sáng chế sẽ không bị giới hạn ở phương án cụ thể đã được bộc lộ là cách tốt nhất được dự định để thực hiện sáng chế, nhưng sáng chế sẽ bao gồm tất cả các phương án nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

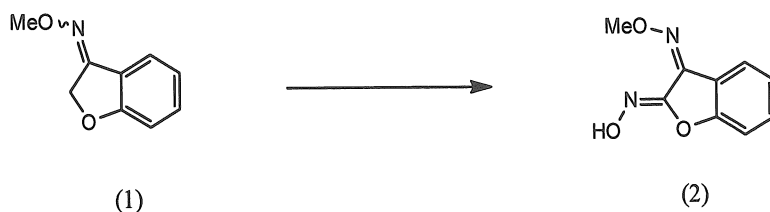
## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim có công thức (4),

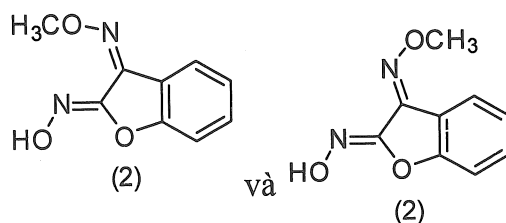


trong đó quy trình này bao gồm các bước:

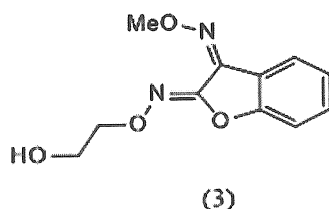
(i) phản ứng của benzofuran-3(2*H*)-on *O*-metyl oxim có công thức (1):



với ít nhất một nitrit được chọn từ nhóm bao gồm *n*-butyl nitrit và *tert*-butyl nitrit, với sự có mặt của alcoxít kim loại để tạo ra chế phẩm chứa (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-dion *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim có công thức (2) và (2*Z*,3*E*)-2,3-benzofuran-dion *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim, trong đó (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-dion *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim có công thức (2) là chất đồng phân nổi bật;



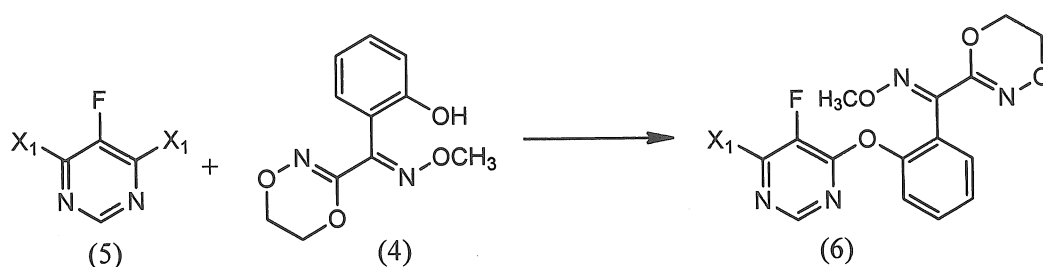
(ii) phản ứng của (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-dion *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim có công thức (2) với 2-haloetanol để tạo ra (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-dion *O*<sup>2</sup>-(2-hydroxyetyl) *O*<sup>3</sup>-metyl dioxim có công thức (3);



(iii) phản ứng của (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion  $O^2$ -(2-hydroxyetyl)  $O^3$ -metyl dioxim có công thức (3) nêu trên với axit để tạo ra (E)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon  $O$ -metyl oxim có công thức (4) nêu trên.

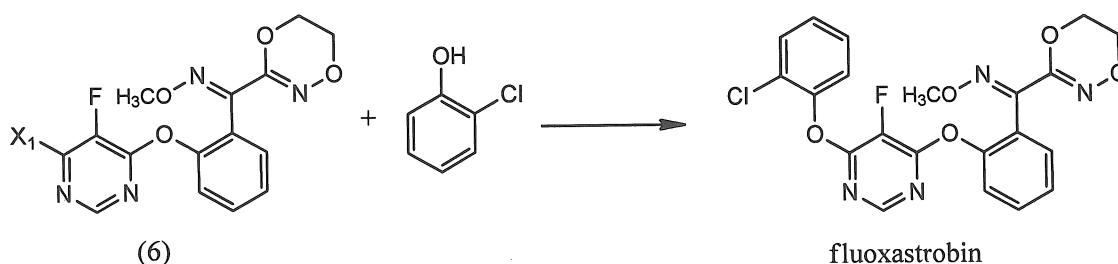
2. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm bước:

(iv) phản ứng của 4,6-di-halo-5-flo-pyrimidin (5), trong đó mỗi  $X_1$  là halogen, với (E)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon  $O$ -metyl oxim (4), tùy ý với sự có mặt của dung môi thứ nhất và tùy ý với sự có mặt của bazơ, để tạo ra (E)-(2-((6-halo-5-flopyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)metanon  $O$ -metyl oxim (6):



3. Quy trình theo điểm 2, trong đó quy trình này còn bao gồm bước:

(v) phản ứng của (E)-(2-((6-halo-5-flopyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)metanon  $O$ -metyl oxim (6) với 2-clophenol, tùy ý với sự có mặt của dung môi thứ hai, và tùy ý với sự có mặt của bazơ, để tạo ra fluoxastrobin:



trong đó dung môi thứ nhất và thứ hai có thể giống hoặc khác nhau.

4. Quy trình theo điểm 1, trong đó axit nêu trên là hydroclorua.

5. Quy trình theo điểm 1, trong đó alcoxít kim loại được chọn từ nhóm bao gồm natri alcoxít, kali alcoxít, và hỗn hợp của các hợp chất nêu trên.

6. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm bước tách độc lập (2Z,3Z)-2,3-benzofuran-dion  $O^3$ -metyl dioxim có công thức (2), (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion

$O^2$ -(2-hydroxyetyl)  $O^3$ -metyl dioxim có công thức (3), và (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon  $O$ -metyl oxim có công thức (4) và

trong đó bước tách (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-dion  $O^3$ -metyl dioxim có công thức (2), (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-dion  $O^2$ -(2-hydroxyetyl)  $O^3$ -metyl dioxim có công thức (3), và (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon  $O$ -metyl oxim có công thức (4) không bao gồm bước tái kết tinh hoặc sắc ký, và trong đó độ tinh khiết của (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon  $O$ -metyl oxim có công thức (4) đã được tách ra là 99% hoặc cao hơn.

7. Quy trình theo điểm 1, trong đó bước tách (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-dion  $O^3$ -metyl dioxim có công thức (2), (2*Z*,3*Z*)-benzofuran-2,3-dion  $O^2$ -(2-hydroxyetyl)  $O^3$ -metyl dioxim có công thức (3), và (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon  $O$ -metyl oxim có công thức (4) diễn ra ở nhiệt độ lớn hơn hoặc bằng 0°C.

8. Quy trình theo điểm 3, trong đó mỗi  $X_1$  là clo.

9. Quy trình theo điểm 8, trong đó bước phản ứng của 4,6-di-halo-5-fluoropyrimidin (5) với (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon  $O$ -metyl oxim (4) được tiến hành với sự có mặt của amin bậc ba.

10. Quy trình theo điểm 9, trong đó amin bậc ba là 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan.

11. Quy trình theo điểm 3, trong đó các bước từ (iv) đến (v) được tiến hành theo quy trình một bước, và dung môi thứ nhất và thứ hai là giống nhau.

12. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm bước phản ứng của benzofuran-3(2*H*)-on  $O$ -metyl oxim (1) với ít nhất một nitrit với sự có mặt của dung môi lưỡng cực không proton hoặc phản ứng của (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-dion  $O^3$ -metyl dioxim có công thức (2) với 2-haloetanol với sự có mặt của dung môi lưỡng cực không proton.

13. Quy trình theo điểm 12, trong đó dung môi lưỡng cực không proton được chọn từ nhóm bao gồm *N,N*-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, *N*-metyl-2-pyrrolidon, và hỗn hợp của một hoặc nhiều hợp chất nêu trên.

14. Quy trình theo điểm 1, trong đó hàm lượng của (2*Z*,3*Z*)-2,3-benzofuran-dion  $O^3$ -metyl dioxim có công thức (2) với sự có mặt của chế phẩm chứa (2*Z*,3*Z*)-2,3-

benzofuran-dion  $O^3$ -metyl dioxim có công thức (2) và (2Z,3E)-2,3-benzofuran-dion  $O^3$ -metyl dioxim có công thức (2) nằm trong khoảng từ 94% đến 98%.

15. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm bước phản ứng của (2Z,3Z)-benzofuran-2,3-dion  $O^2$ -(2-hydroxyetyl)  $O^3$ -metyl dioxim (3) với axit trong dung môi este.

16. Quy trình theo điểm 15, trong đó dung môi este là n-butyl axetat.

17. Quy trình theo điểm 11, trong đó dung môi là dung môi keton.

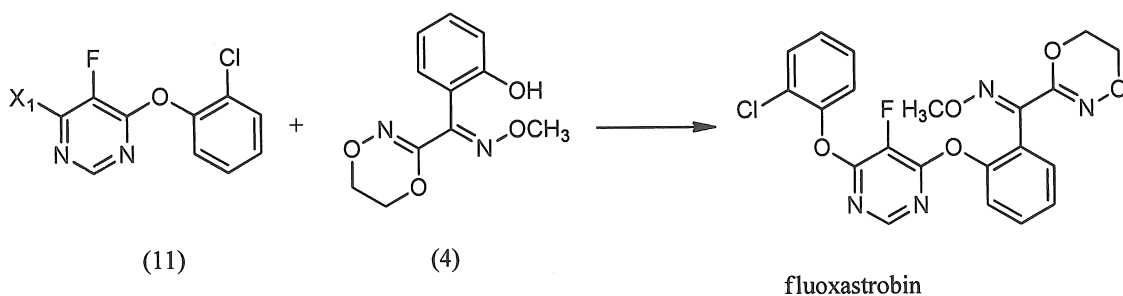
18. Quy trình theo điểm 17, trong đó dung môi là metyl iso-butyl keton.

19. Quy trình theo điểm 11, trong đó bazơ là cacbonat kim loại.

20. Quy trình theo điểm 19, trong đó bazơ cacbonat là kali cacbonat.

21. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm bước:

(v) phản ứng của 4-halo-6-(2-clophenoxy)-5-flopyrimidin (11) với (*E*)-(5,6-dihydro-1,4,2-dioxazin-3-yl)(2-hydroxyphenyl)metanon *O*-metyl oxim (4), tùy ý với sự có mặt của dung môi và tùy ý với sự có mặt của bazơ, để tạo ra fluoxastrobin:



22. Quy trình theo điểm 21, trong đó dung môi là dung môi keton.

23. Quy trình theo điểm 21, trong đó dung môi là metyl iso-butyl keton (MIBK).

24. Quy trình theo điểm 21, trong đó bazơ là cacbonat kim loại.

25. Quy trình theo điểm 21, trong đó bazơ là natri cacbonat hoặc kali cacbonat.

26. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 21 đến 25, trong đó  $X_1$  là clo.