

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE UN COMPUESTO DE ISOXAZOLINA ÓPTICAMENTE ACTIVO

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de isoxazolina ópticamente activo de fórmula I, y a un procedimiento para la preparación de una composición enriquecida que comprende un compuesto de isoxazolina ópticamente activo de fórmula I, siendo el compuesto de isoxazolina ópticamente activo de fórmula I útil como plaguicida.

Los procedimientos para la preparación de compuestos de isoxazolina ópticamente activos se describen, por ejemplo, en el documento WO2016/023787. Los compuestos de isoxazolina ópticamente activos con un sustituyente de cicloserina muestran dos estereocentros, cuya configuración es importante para la actividad biológica de los compuestos.

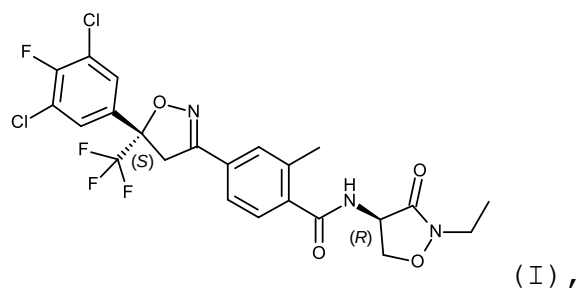
La reacción descrita en el documento WO2016/023787 proporciona isoxazolinas sustituidas con cicloserina con alta estereoselectividad y baja racemización. Sin embargo, la presencia de varios isómeros puede afectar el procedimiento de aislamiento y el rendimiento del isómero deseado.

Por lo tanto, todavía existe la necesidad de mejorar la enantioselectividad del producto ópticamente activo deseado, especialmente para la producción a gran escala.

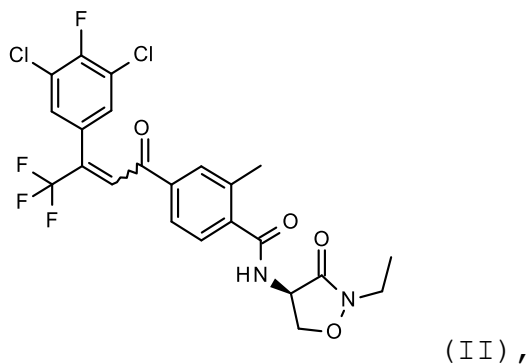
El objetivo de la presente invención es superar los problemas de las técnicas del estado de la técnica proponiendo un procedimiento para la preparación de un compuesto de isoxazolina ópticamente activo, especialmente

con sustituyente de cicloserina, que mejora la enantioselectividad del isómero deseado, mientras que garantiza un buen rendimiento químico.

Con este fin, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I o una composición enriquecida que comprende un compuesto de fórmula I



haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



con hidroxilamina o su sal, una base, un catalizador quiral y un disolvente orgánico, en el que dicha base es una resina de intercambio aniónico.

Gracias a dicho procedimiento, todos los problemas anteriores han sido superados. Más particularmente, la presente invención proporciona una enantioselectividad aumentada del isómero deseado, mientras que garantiza un buen rendimiento químico (especialmente superior al 90%). También

se puede usar ventajosamente para la producción a gran escala.

El procedimiento según la presente invención se refiere a la preparación del isómero (5S,4R) del compuesto de fórmula I, que es 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[(4R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-2-metil-benzamida. El procedimiento según la presente invención puede referirse a la preparación de una composición enriquecida que comprende el compuesto de fórmula I (5S,4R) y al menos uno de los isómeros del compuesto de fórmula I seleccionado de isómero (5S,4S), isómero (5R,4R), isómero (5R,4S), y cualquier combinación de los mismos.

En la presente invención, el isómero (5S,4S) es 4-[(5S)-5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[(4S)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-2-metil-benzamida; el isómero (5R,4R) es 4-[(5R)-5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[(4R)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-2-metil-benzamida; y el isómero (5R,4S) es 4-[(5R)-5-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-(trifluorometil)-4H-isoxazol-3-il]-N-[(4S)-2-etil-3-oxo-isoxazolidin-4-il]-2-metil-benzamida.

La composición enriquecida puede comprender una proporción molar del isómero (5S,4R) mayor que el 50%, por ejemplo, al menos el 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99%, sobre la cantidad total de los isómeros (5S,4R), (5S,4S), (5R,4R) y (5R,4S).

La base según la presente invención es una resina de intercambio aniónico, y más particularmente una resina de intercambio aniónico de base fuerte (SBA).

Una resina de intercambio aniónico, en general, puede comprender una matriz cargada positivamente y aniones intercambiables.

Más preferentemente, la resina de intercambio aniónico puede ser una resina de intercambio aniónico OH. En este caso, los aniones intercambiables son aniones de hidróxido (OH^-). También es posible obtener una resina de intercambio aniónico de OH a partir de otros tipos de resinas de intercambio aniónico. Por ejemplo, puede usarse una resina de intercambio aniónico de cloruro (Cl^-) para obtener una resina de intercambio aniónico de OH aclarando dicha resina de intercambio aniónico de cloruro con una disolución acuosa de NaOH hasta que los sitios de aniones de cloruro activos se intercambien por aniones de hidróxido. El exceso de disolución acuosa de NaOH puede eliminarse finalmente aclarando la resina con agua desmineralizada.

La matriz de la resina de intercambio aniónico puede ser una matriz de gel o una matriz microporosa, reticulada o no. Este tipo de matriz puede comprender una matriz poliestirénica o una matriz poliacrítica. Por ejemplo, la matriz puede comprender un copolímero de estireno-divinilbenceno.

La resina de intercambio aniónico puede presentarse en cualquier forma, más particularmente en cualquier forma

sólida. Por ejemplo, la resina de intercambio aniónico puede proporcionarse como perlas, y más particularmente como perlas esféricas. Las perlas pueden tener un tamaño en su dimensión más grande (diámetro de partícula) de desde aproximadamente 0.3 mm hasta aproximadamente 1.2 mm, y más preferiblemente desde aproximadamente 0.5 mm hasta aproximadamente 0.8 mm.

En una realización particular, la resina de intercambio aniónico puede comprender un grupo funcional, tal como grupo funcional de amonio cuaternario. Más particularmente, la resina de intercambio aniónico puede estar aminada con trimetilamina y puede comprender la función trimetilamonio.

La resina de intercambio aniónico tiene típicamente una capacidad de intercambio, bien conocida como Capacidad de Intercambio Total sobre una base mojada con agua, de la forma aniónica, que puede ser de al menos 0.50 equivalentes por litro (eq/L), y preferentemente de al menos 0.80 eq/L. En el procedimiento según la presente invención, la cantidad de aniones intercambiables (basándose en la capacidad de intercambio de la resina de intercambio aniónico) puede ser desde 0.01 hasta 10 equivalentes molares, preferentemente desde 0.05 hasta 5 equivalentes molares, preferentemente desde 0.05 hasta 1.5 equivalentes molares, y más preferentemente desde 0.05 hasta 0.2 equivalentes molares.

En la presente invención, la expresión "equivalentes molares" se basa en el número de moles (mol) del compuesto de fórmula II.

Según la presente invención, la resina de intercambio aniónico puede ser, por ejemplo, la resina AmberLite™ suministrada por Dupont, tal como la resina de intercambio iónico AmberLite™ IRN78 OH, la resina de intercambio iónico AmberLite™ HPR4800 OH (también conocida como resina de intercambio iónico Dowex Marathon™ A OH) o el catalizador polimérico AmberLite™ A26 OH.

El disolvente orgánico según la presente invención puede comprender cualquier disolvente orgánico adecuado bien conocido en la técnica. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede seleccionarse de diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, clorobenceno, cloroformo, terc-butil metil éter, iso-propanol, etanol, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, acetonitrilo, propionitrilo, 2-metilpropionitrilo, butironitrilo, y cualquier combinación de los mismos. El disolvente orgánico preferido puede seleccionarse de acetonitrilo, iso-propanol, propionitrilo, tetrahidrofurano, y cualquier combinación de los mismos.

En el procedimiento según la presente invención, la cantidad del disolvente orgánico puede ser desde 1 hasta 200 equivalentes molares, y preferentemente desde 10 hasta 100 equivalentes molares.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de agua, o en otras palabras el procedimiento puede comprender además agua. La razón en peso de disolvente orgánico:agua, y más preferentemente del disolvente orgánico preferido:agua, puede ser desde 200:1 hasta 1:1, y preferentemente desde 100:1

hasta 5:1. La cantidad de agua en dicha razón en peso se refiere a la cantidad total de agua en el procedimiento, que puede provenir, por ejemplo, de una disolución acuosa de hidroxilamina, una resina húmeda y/o añadiendo agua directamente en el procedimiento.

El procedimiento según la presente invención comprende hidroxilamina o su sal, y preferentemente hidroxilamina. El término "hidroxilamina" significa la hidroxilamina libre de fórmula H_2NOH , y las sales de hidroxilamina puede ser, por ejemplo, cloruro de hidroxilamonio.

Cuando se usan la resina de intercambio aniónico OH e hidroxilamina (H_2NOH) durante la reacción, la hidroxilamina puede entrar en contacto con los aniones OH de la resina de intercambio aniónico OH, de modo que los aniones OH pueden desprotonar la hidroxilamina y formar agua. Los aniones intercambiables pueden ser en este caso el anión hidroxilamina (NH_2O^-). En el procedimiento según la presente invención, la cantidad de hidroxilamina o sus sales puede ser desde 0.5 hasta 10 equivalentes molares, preferentemente desde 0.5 hasta 5 equivalentes molares, y más preferentemente desde 1.0 hasta 1.5 equivalentes molares.

El catalizador quiral según la presente invención es más particularmente un catalizador que comprende al menos un resto quiral, y preferentemente al menos dos restos quirales.

El catalizador quiral puede comprender cualquier catalizador quiral adecuado bien conocido en la técnica.

En un primer ejemplo, el catalizador quiral puede ser

los compuestos de fórmula III descritos en la página 2 en el documento WO2016/023787 (incorporado como referencia), preferentemente el catalizador quirral dimérico de fórmula III descrito en la página 4 en el documento WO2016/023787, y más preferentemente el compuesto dibromuro de R-(6-metoxi-4-quinolil)-[(2S)-1-[[2,3,5,6-tetrafluoro-4-[[(2S)-2-[(R)-hidroxi-(6-metoxi-4-quinolil)metil]-5-vinil-quinuclidin-1-ilo-1-il]metil]fenil]metil]-5-vinil-quinuclidin-1-ilo-2-il]metanol (TFBBQ) con el siguiente número de CAS: 1879067-61-4 descrito como el compuesto de fórmula XVII en la página 8 en el documento WO2016/023787. En el documento WO2016/023787, páginas 7-8, dicho compuesto de fórmula XVII puede prepararse a partir del compuesto de fórmula XV con un reactivo halogenante adecuado tal como SOBr₂, POBr₃, PBr₃, HBr, NaBr/H₂SO₄, o cualquier combinación de los mismos; en un disolvente adecuado tal como ácido acético, tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, heptano, acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, agua, o cualquier combinación de los mismos; produciendo el compuesto de fórmula XVI. Luego el compuesto de fórmula XVI puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula X en presencia de un disolvente orgánico adecuado tal como tolueno, acetonitrilo, acetona, metanol, etanol, 1-pentanol, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, anisol, agua, o cualquier combinación de los mismos, produciendo el compuesto

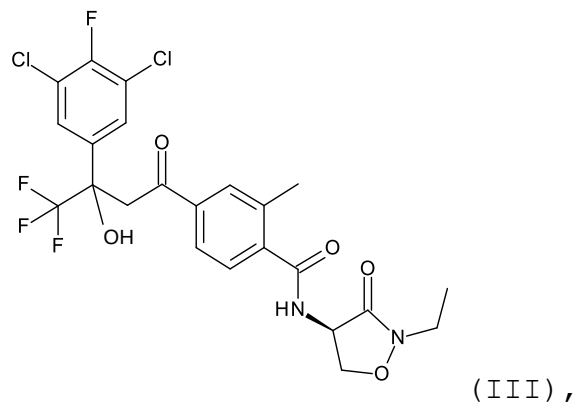
de fórmula XVII.

En un segundo ejemplo, el catalizador quiral puede ser los compuestos de fórmula 2 a 12 como catalizadores de transferencia de fase quiral, descritos en el documento US2014350261A1 (incorporado como referencia).

En un tercer ejemplo, el catalizador quiral puede ser los compuestos de fórmula III descritos en el documento WO2020/094434 (incorporado como referencia) o descritos en el documento WO2021/197880 (incorporado como referencia).

En el procedimiento según la presente invención, la cantidad del catalizador quiral puede ser desde 0.001 hasta 1.0 equivalentes molares, y preferentemente desde 0.01 hasta 0.5 equivalentes molares.

La preparación del compuesto de fórmula II se basa en una reacción de deshidratación, siendo dicha reacción bien conocida en la técnica. El compuesto de fórmula II puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el documento WO 2011/067272, en particular lo mostrada en el Esquema 3 de las páginas 18-19. Más particularmente, el compuesto de fórmula II puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III



en un disolvente orgánico tal como hexano, heptano, metilciclohexano, tolueno, xileno, clorobenceno, o-diclorobenceno, dicloroemetano, dioxano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, ciclopentiletiléter, anisol, acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, benzonitrilo, o cualquier combinación de los mismos; con una base tal como trietilamina, tri-n-butilamina, piridina, o cualquier combinación de los mismos; un agente de deshidratación tal como fosgeno, cloruro de tionilo, anhídrido acético, cloruro de acetilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de oxalilo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, o cualquier combinación de los mismos; y un catalizador tal como catalizador de aminopiridina que puede ser, por ejemplo, 4-dimetilaminopiridina o 4-pirrolidinopiridina. Dicha mezcla puede agitarse en un reactor durante aproximadamente 10 minutos a 96 horas, y preferentemente aproximadamente de 1 a 20 hora(s), normalmente a de 0 a 150°C, preferentemente a de 0 a 20°C, y más preferentemente a de 0 a 10°C. El compuesto de fórmula II puede aislarse con condiciones de tratamiento final bien conocidas en la técnica, al separar la base, el

agente de deshidratación, el catalizador o sus respectivos productos de reacción del compuesto de fórmula II.

En una primera realización, el compuesto de fórmula II según la presente invención puede comprender el compuesto de configuración E de fórmula II, y opcionalmente el compuesto de configuración Z de fórmula II. Más particularmente, el compuesto de fórmula II puede comprender una razón E/Z desde 90:10 hasta 100:0, preferentemente desde 95:5 hasta 100:0, y más preferentemente desde 99:1 hasta 100:0.

En una segunda realización, el compuesto de fórmula II según la presente invención puede comprender una razón R/S desde 50:50 hasta 100:0, preferentemente desde 90:10 hasta 100:0, y más preferentemente desde 95:5 hasta 100:0.

En una tercera realización, el compuesto de fórmula II según la presente invención puede comprender la primera realización y la segunda realización.

El procedimiento según la presente invención puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila desde -78°C hasta 80°C , preferentemente desde -20°C hasta $+20^{\circ}\text{C}$, y preferentemente desde -20°C hasta 0°C .

Normalmente, el tiempo de reacción es desde 30 minutos hasta 48 horas, y preferentemente desde 1 hasta 4 horas.

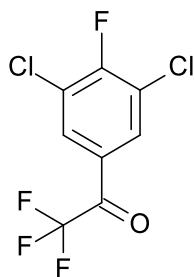
El procedimiento puede llevarse a cabo dosificando al menos uno de los reactivos seleccionados de la hidroxilamina o su sal; la resina de intercambio aniónico; el catalizador quirral; el compuesto de fórmula II; y cualquier combinación de los mismos. La dosificación de un reactivo se conoce bien

en la técnica y se refiere a la adición de varias cantidades de un compuesto durante un período de tiempo predeterminado.

En una realización particular, el procedimiento según la presente invención puede comprender además, después de producir el compuesto de fórmula I, una etapa de separación para eliminar la resina de intercambio aniónico.

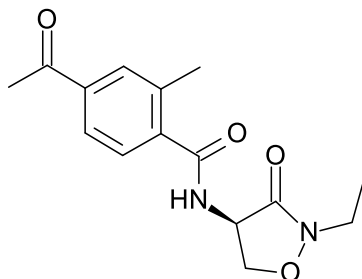
Esta etapa de separación puede llevarse a cabo mediante técnicas bien conocidas en la técnica tales como, por ejemplo, mediante decantación, centrifugación o filtración (por ejemplo, usando una centrífuga, un filtro Nutsche, un filtro de vela o un filtro de bolsa). Antes y/o después de la separación de la resina, puede ajustarse el pH de la mezcla de reacción y, si es necesario, puede calentarse la mezcla de reacción para disolver el compuesto de fórmula I. La mezcla de reacción puede ajustarse a un pH de desde 4 hasta 8, y preferentemente de desde 5 hasta 6, usando, por ejemplo, un ácido tal como el ácido clorhídrico (HCl). Para disolver el compuesto de fórmula I, la mezcla de reacción puede calentarse hasta una temperatura desde 15 hasta 50°C.

La preparación del compuesto de fórmula III tal como se ha descrito anteriormente, se basa en una reacción aldólica, siendo dicha reacción bien conocida en la técnica. Más particularmente, el compuesto de fórmula III puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de cetona aromático de fórmula IV



(IV),

con un compuesto de acetofenona sustituido de fórmula V



(V),

en presencia de una base tal como trietilamina, trimetilamina, dietilamina, terc butilamina, piridina, 1,8-diaza (5,4,0)-7-bicicoundeceno, carbonato de potasio, o cualquier combinación de los mismos; con o sin un disolvente. El disolvente, por ejemplo, puede seleccionarse de tolueno, xileno, clorobenceno, diclorobenceno, anisol, dimetoxibenceno, dioxano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dimetilcarbonato, acetato de etilo, acetato de metoxietilo, y cualquier combinación de los mismos. El equilibrio de la reacción puede desplazarse hacia el compuesto de fórmula III ajustando la cantidad de disolvente de tal manera que la reacción se lleve a cabo lo más concentrada posible con una mezcla suficiente. La mezcla puede ser una disolución homogénea o puede ser una suspensión. Dicha mezcla puede agitarse en un reactor durante aproximadamente de 1 a 150 horas, y preferentemente

aproximadamente del 1 al 96 hora(s), normalmente a de 0 a 150°C, preferentemente a de 20 a 60°C, y más preferentemente a de 30 a 50°C. El compuesto de fórmula III puede aislarse o puede usarse sin tratamiento final adicional como tal, para generar el compuesto de fórmula II.

Otro objeto de la presente invención se refiere al uso de una resina de intercambio aniónico tal como se define en la descripción, en un procedimiento para preparar un grupo de isoxazolina a partir de la ciclación de un grupo chalcona.

Un grupo isoxazolina puede definirse como un compuesto químico heterocíclico de cinco miembros, que comprende un átomo de oxígeno y nitrógeno, que se encuentran adyacentes entre sí.

Un grupo chalcona puede definirse como una cetona α,β -insaturada, tal como una trans-1,3-diaril-2-propen-1-ona, que comprende dos anillos aromáticos unidos por un sistema carbonilo α,β -insaturado con una variedad de sustituyentes.

En una realización preferida, este otro objeto puede referirse al uso de una resina de intercambio aniónico tal como se define en la presente invención, en un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula I a partir de un compuesto de fórmula II.

Otro objeto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una composición enriquecida que comprende un compuesto de fórmula I, obtenido por un procedimiento según la presente invención. El compuesto de fórmula I y la composición enriquecida que comprende un

compuesto de fórmula I son tal como se definen respectivamente en la presente invención.

Los siguientes ejemplos no limitativos demuestran el comportamiento mejorado asociado con un procedimiento según la presente invención.

Dichos ejemplos proporcionan un procedimiento según la presente invención (Ejemplo 1) y un ejemplo comparativo (Ejemplo 2).

Los componentes usados en los Ejemplos 1 y 2 a continuación se detallan tal como sigue:

- compuesto de fórmula II es una mezcla de los cuatro isómeros E,R; E,S; Z,R y Z,S de fórmula II con las siguientes razones: 98.6% (E,R); 1.3% (E,S); 0.1% (Z,R) y 0.0% (Z,S);
- base 1 es una resina de intercambio aniónico (forma sólida), comercializada por Dupont bajo el nombre Resina de intercambio iónico AmberLite™ IRN78 OH;
- base 2 es solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%;
- hidroxilamina es disolución acuosa de hidroxilamina al 50%;
- catalizador quirral es TFBBQ (n.º de CAS 1879067-61-4); y
- disolvente orgánico es acetonitrilo.

Preparación del Ejemplo 1 (Ej. 1):

En un reactor de doble camisa de 20 L, se cargaron 9083 g de disolvente orgánico a temperatura ambiente. Se puso en

marcha el agitador con la camisa del reactor ajustada a -18°C . Se cargaron 288 g de hidroxilamina, seguidos de 228 g de agua desionizada. Se añadieron 203g de base 1, seguido de 106 g de catalizador quirral. Cuando la temperatura interna ha alcanzado -18°C , se inicia la dosificación de un total de 1999 g del compuesto de fórmula II, en 12 porciones de 167 g durante 1 hora. La temperatura interna más alta alcanzada durante la adición fue de alrededor de -14°C . Después de añadir la última porción del compuesto de fórmula II, la masa de reacción se continuó agitando durante 2 horas. Se tomó muestra de la mezcla de reacción para confirmar la conversión completa. Tras la conversión completa, se añadieron 108 ml de disolución acuosa de HCl al 32 % durante 5 min para obtener un pH ~ 5.0 . Se calentó la mezcla de reacción hasta 45°C y se retiró la base 1 mediante filtración. Se tomó una muestra para análisis (determinación de rendimiento químico y razón de isómeros).

Preparación del Ejemplo 2 (Ej. 2):

En un reactor de doble camisa de 20 L, se cargaron 9083 g de disolvente orgánico a temperatura ambiente seguido de la adición de 263 g de base 2 con agitación. Se enfrió la mezcla con camisa del reactor ajustada a -17°C . Se cargaron 105.8 g de catalizador quirral, seguido de 280 g de hidroxilamina y 47 g de agua desionizada.

Cuando la temperatura interna ha alcanzado -16°C , se inicia la dosificación de un total de 1997 g del compuesto de fórmula II, en 12 porciones de aproximadamente 167 g durante

1 hora. La temperatura interna más alta alcanzada durante la adición fue de alrededor de -14°C . Después de añadir la última porción del compuesto de fórmula II, la masa de reacción se continuó agitando durante 2 horas. Se tomó muestra de la mezcla de reacción para confirmar la conversión completa. Tras la conversión completa, se añadieron 76 mL de disolución acuosa de HCl al 32% durante 15 min para lograr un pH ~ 5.5 . Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente (25°C) y se ajustó de nuevo el pH hasta finalmente un pH ~ 5.0 con 5 ml adicionales de disolución acuosa de HCl al 32%. Se tomó una muestra para análisis (determinación de rendimiento químico y razón de isómeros).

La razón de isómeros entre los isómeros A, B, C y D del compuesto de fórmula I, y el rendimiento químico se reúnen en la Tabla 1. Los isómeros A, B, C y D se definen tal como sigue: A es el isómero (5S,4R); B es el isómero (5S,4S); C es el isómero (5R,4R); y D es el isómero (5R,4S).

	Razón de isómeros A:B:C:D %	Exceso enantiomérico (ee) (A+B-C-D) %	Rendimi ento químico %
Ej. 1	95.1 : 1.5 : 3.4 : 0	93.2	98.2
Ej. 2	92.8 : 2.1 : 5.0 : 0.1	89.8	94.6

Tabla 1

Los resultados en la Tabla 1 muestran claramente que la presente invención proporciona una enantioselectividad aumentada del isómero deseado A (5S,4R) así como del exceso enantiomérico (ee), mientras que garantiza un rendimiento químico muy bueno.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.