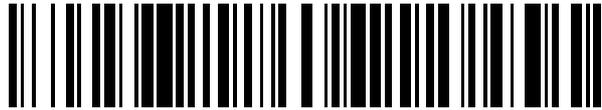


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 566**

51 Int. Cl.:

C07D 231/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2010** **E 10786129 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014** **EP 2441756**

54 Título: **Método para purificar un derivado de pirazolinona**

30 Prioridad:

08.06.2009 JP 2009136995

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

06.06.2014

73 Titular/es:

**SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED
(100.0%)
27-1, Shinkawa 2-chome Chuo-ku
Tokyo 104-8260, JP**

72 Inventor/es:

**HATANO, RYO;
MIYAOKA, SOSUKE y
ABE, SHINSUKE**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 465 566 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

Método para purificar un derivado de pirazolinona

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método para purificar un derivado de pirazolinona.

10 **Técnica anterior**

Los derivados de pirazolinona tales como 1-[(2-propeniltio)carbonil]-4-(2-metilfenil)-5-amino-1H-pirazol-3-ona son conocidos por ser eficaces para controlar enfermedades vegetales. Como método para purificar el derivado, en el documento JP-A-2000-226379 se describe un método para purificar una mezcla que contiene el derivado mediante cromatografía en columna.

El documento EP-A-1 072 598 describe derivados de pirazolinona que se puede purificar mediante cristalización utilizando n-hexano.

20 **Compendio de la invención**

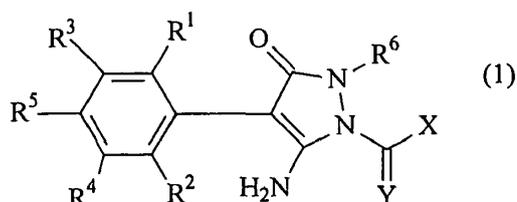
El método de purificación por cromatografía en columna anterior no es, sin embargo, necesariamente fácil desde el punto de vista industrial, y se requiere un método, distinto de los anteriores, para purificar fácilmente desde el punto de vista industrial un derivado de pirazolinona.

Bajo tal situación, los autores de la presente invención condujeron llevaron a la invención descrita a continuación.

Es decir, la presente invención proporciona los siguientes apartados [1] a [4].

[1] Un método para purificar un derivado de pirazolinona que comprende una etapa de adición de una solución que contiene una mezcla que contiene el derivado de pirazolinona representado por la fórmula (1) y un buen disolvente que puede disolver el derivado de pirazolinona a un disolvente deficiente y cristalización del derivado de pirazolinona a -20°C a 20°C , en donde el buen disolvente es un hidrocarburo aromático, y el disolvente eficiente es al menos un hidrocarburo seleccionado del grupo que consiste en un hidrocarburo alifático y un hidrocarbonado alicíclico, y en donde de 1 a 50 partes en peso del derivado de pirazolinona representado por la fórmula (1) se añade por 100 partes en peso del disolvente deficiente.

Fórmula (1)



en donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ representan independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo, un grupo alcoxi, un grupo alcoxialquilo, un grupo alcoxialcoxi, un grupo haloalcoxi, un grupo alquiltio, un grupo haloalquiltio, un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, o un grupo fenoxi opcionalmente sustituido; o dos adyacentes de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ juntos representan -CH=CH-CH=CH- o un grupo alquileno, y uno o varios átomos de carbono contenidos en el grupo -CH=CH-CH=CH- o alquileno están sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de oxígeno, y uno o varios átomos de hidrógeno contenidos en el grupo -CH=CH-CH=CH- o alquileno están sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno o uno o varios grupos alquilo; R⁶ representa un grupo alquilo sustituido opcionalmente, un grupo alquenilo sustituido opcionalmente, un grupo alquinilo sustituido opcionalmente, un grupo fenilo sustituido opcionalmente o un grupo hidrocarbonado alicíclico sustituido opcionalmente; X representa un grupo alquilo sustituido opcionalmente, un grupo alquenilo sustituido opcionalmente, un grupo alquinilo sustituido opcionalmente, un grupo fenilo sustituido opcionalmente, un grupo alcoxi sustituido opcionalmente, un grupo alqueniloxi sustituido opcionalmente, un grupo alquiniloxi sustituido opcionalmente, un grupo fenoxi sustituido opcionalmente, un grupo alquiltio sustituido opcionalmente, un grupo alqueniltio sustituido opcionalmente, un grupo alquiniltio sustituido opcionalmente, un grupo feniltio sustituido opcionalmente, o un grupo hidrocarbonado alicíclico sustituido opcionalmente; e Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

[2] El método de purificación como se ha definido en el apartado [1] comprendiendo dicho método las siguientes primera etapa a tercera etapa, Primera etapa: una etapa en la que se añade parte de una solución que contiene

una mezcla que contiene un derivado de pirazolinona representado por la fórmula (1) y el buen disolvente a un disolvente deficiente para obtener un líquido mixto (1),

Segunda etapa: una etapa en la que se cristaliza el derivado de pirazolinona representado por la fórmula (1) contenido en el líquido mixto (1) obtenido en la primera etapa para obtener un líquido mixto (2) que contiene los cristales del derivado, y Tercera etapa: una etapa en la que se añade adicionalmente la parte restante de dicha solución al líquido mixto (2) obtenido en la segunda etapa para cristalizar el derivado de pirazolinona representado por la fórmula (1).

[3] El método de purificación como se describe en el apartado [2], en donde una cantidad de dicha solución que se va a utilizar en la primera etapa tiene de 1 a 10 partes en peso por 100 partes en peso del total de dicha solución que se va a utilizar en la primera etapa y dicha solución que se va a utilizar en la tercera etapa.

[4] El método de purificación como se describe en cualquiera de los apartados [1] a [3], en donde la cristalización se lleva a cabo mientras se agita con un agitador de láminas curvas a una potencia requerida de 0,05-0,7 kW/m³.

15 Modos de llevar a cabo la invención

La presente invención comprende una etapa de cristalización en una solución (en adelante puede ser referida como solución (2)) que contiene el derivado anterior representado por la fórmula (1) (en adelante puede ser referido como Derivado (1)) y un buen disolvente que puede disolver el Derivado (1).

En el Derivado (1), los ejemplos del átomo de halógeno representado por R¹, R², R³, R⁴ o R⁵ incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo; los ejemplos del grupo alquilo incluyen grupos alquilo C1-C5 (tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo y un grupo terc-butilo); los ejemplos del grupo haloalquilo incluyen grupos haloalquilo C1-C5 (tales como un grupo trifluorometilo, un grupo tetrafluoroetilo, y un grupo heptafluoropropilo); los ejemplos del grupo alcoxi incluyen grupos alcoxi C1-C5 (tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propiloxi y un grupo isopropiloxi); los ejemplos del grupo alcoxialquilo incluyen grupos alcoxi(C1-C3)alquilo C1-C3 (tales como un grupo metoximetilo); los ejemplos del grupo alcoxialcoxi incluyen grupos alcoxi(C1-C3)alcoxi C1-C3 (por ejemplo, un grupo metoximetoxi); los ejemplos del grupo haloalcoxi incluyen grupos haloalcoxi C1-C5 (tales como un grupo trifluorometoxi, un grupo difluorometoxi y un grupo tetrafluoroetoxi); el grupo alquiltio incluye grupos alquil(C1-C5)tio (tales como un grupo metiltio y un grupo etiltio); y los ejemplos del grupo haloalquiltio incluyen grupos haloalquiltio C1-C5 (tales como un grupo trifluorometiltio).

En la presente invención, C_n-C_m significa de n a m átomos de carbono, por ejemplo, un grupo alquilo C1-C5 significa un grupo alquilo que tiene 1 a 5 átomos de carbono.

El grupo fenilo sustituido opcionalmente significa un grupo fenilo que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes, y el grupo fenoxi sustituido opcionalmente significa un grupo fenoxi que tiene opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes.

Los ejemplos de los sustituyentes en la presente invención pueden incluir átomos de halógeno (tales como un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo); grupos alquilo C1-C5 (tales como un grupo metilo y un grupo etilo); grupos alcoxi C1-C5 (tales como un grupo metoxi y un grupo etoxi); grupos alquil(C1-C5)tio (tales como un grupo metiltio y un grupo etiltio); C1-C5 grupos haloalquilo (preferiblemente grupos haloalquilo C1-C2 tales como: un grupo trifluorometilo); grupos haloalcoxi C1-C5 (preferentemente grupos haloalcoxi C1-C2: tales como por ejemplo un grupo trifluorometoxi y un grupo difluorometoxi); grupos haloalquiltio C1-C5 (preferiblemente grupos haloalquiltio C1-C2: tales como un grupo trifluorometiltio); y un grupo ciano.

En R¹, R², R³, R⁴ y R⁵, dos de estos adyacentes representan juntos -CH=CH-CH=CH- o un grupo alquileno (preferiblemente grupos alquileno C1-C6, p. ej., un grupo trimetileno (-(CH₂)₃-) y un grupo tetrametileno (-(CH₂)₄-)).

Uno o varios átomos de carbono contenidos en el grupo -CH=CH-CH=CH- o alquileno están sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de oxígeno, y uno o varios átomos de hidrógeno contenidos en el grupo -CH=CH-CH=CH- o alquileno están sustituidos opcionalmente con uno o varios átomos de halógeno o uno o varios grupos alquilo.

Los ejemplos en los que uno o varios átomos de carbono contenidos en el grupo alquileno están sustituidos con uno o varios átomos de oxígeno pueden incluir un grupo metilendioxi (-O-CH₂-O-) y un grupo representado por -OCH₂CH₂-.

Un ejemplo en el que los átomos de hidrógeno contenidos en el grupo -CH=CH-CH=CH- o alquileno están sustituidos con átomos de halógeno incluye un grupo difluorometilendioxi (-O-CF₂-O-), y un ejemplo en el que un átomo de hidrógeno contenido en el grupo -CH=CH-CH=CH- o alquileno está sustituido con un grupo alquilo incluye un grupo representado por -OCH₂CH(CH₃)-

Entre R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ en el Derivado (1), se prefiere un compuesto en el que 1 o más y 3 o menos grupos son

uno o varios átomos de halógeno (especialmente un átomo de cloro), uno o varios grupos alquilo (especialmente un grupo metilo) o uno o varios grupos haloalquilo (especialmente un grupo trifluorometilo), y todo el resto son átomos de hidrógeno. Adicionalmente, es más preferido un compuesto en el que R³, R⁴ y R⁵ son átomos de hidrógeno.

5 En el Derivado (1), los ejemplos del grupo alquilo sustituido opcionalmente representado por R⁶ pueden incluir grupos alquilo C1-C10 (tales como un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo y un grupo 1-metilbutilo) y un grupo 1-etilpropilo), grupos haloalquilo C1-C10 (tales como un grupo 1-metil-2,2,2-trifluoroetilo y un grupo 1-metil-3-cloropropilo), grupos alcoxi(C1-C5)alquilo C1-C5 (tales como un grupo 2-metoxietilo), grupos alquil(C1-C5)tioalquilo C1-C5 (tales como un grupo 2-metiltioetilo), grupos haloalcoxi(C1-C5)alquilo C1-C5 (tales como un grupo 1-metil-(2,2,2-trifluoroetoxi)etilo y similares), grupos haloalcoxi(C1-C5)haloalquilo C1-C5, haloalquil(C1-C5)tioalquilo C1-C5 (tales como un grupo 1-metil(2,2,2-trifluoroetil)io)etilo), grupos haloalquil(C1-C5)tiohaloalquilo C1-C5, grupos cianoalquilo C1-C5 (tales como un grupo 1-cianoetilo), grupos cianohaloalquilo C1-C5 (tales como un grupo 1-ciano-2,2,2-trifluoroetilo), grupos alcoxi(C1-C5)carbonilalquilo C1-C5 (tales como un grupo 1-(metoxicarbonil)etilo), grupos alquilo C1-C5 sustituidos con un grupo hidrocarbonado alicíclico C3-C8 que tiene opcionalmente átomos de halógeno y que contiene opcionalmente enlaces insaturados (tales como un grupo 1-ciclopropiletilo), o grupos aralquilo C7-C17 que tienen opcionalmente de 1 a 5 sustituyentes (tales como un grupo bencilo, un grupo α-metilbencilo y un grupo α,α-dimetilbencilo).

20 Los ejemplos del grupo alqueno sustituido opcionalmente representado por R⁶ pueden incluir grupos alqueno C2-C10 (tales como un grupo 1-metil-2-propenilo), y grupos haloalqueno C2-C10 (tales como un grupo 2-cloro-1-metil-2-propenilo), los ejemplos del grupo alquino sustituido opcionalmente pueden incluir grupos alquino C2-C10 (tales como un grupo 1-metil-2-propinilo), y grupos haloalquino C2-C10 (tales como un grupo 1-metil-2-cloro-3-butinilo), y los ejemplos de el grupo hidrocarbonado alicíclico sustituido opcionalmente pueden incluir grupos hidrocarbonados alicíclicos C3-C8 que opcionalmente tienen átomos de halógeno y que contienen opcionalmente enlaces insaturados (tales como un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo).

Los ejemplos del grupo fenilo sustituido opcionalmente representado por R⁶ pueden incluir un grupo fenilo y similares.

30 En el Derivado (1), los ejemplos del grupo alquilo sustituido opcionalmente representado por X pueden incluir grupos alquilo C1-C10 (preferiblemente grupos alquilo C1-C5: tales como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo isopentilo y un grupo terc-butilo), grupos haloalquilo C1-C10 (tales como un grupo trifluorometilo, un grupo tetrafluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 3-cloropropilo y un grupo 4-clorobutilo), grupos alcoxi(C1-C5)alquilo C1-C5 (tales como un grupo metoximetilo y un grupo 2-metiltioetilo), grupos alquil(C1-C5)tioalquilo C1-C5 (tales como un grupo metiltioetilo y un grupo 2-metil-2,2,2-trifluoroetoximetilo), grupos haloalcoxi(C1-C5)alquilo C1-C5 (tales como un grupo 2,2,2-trifluoroetoximetilo), grupos haloalcoxi(C1-C5)haloalquilo C1-C5, grupos haloalquil(C1-C5)tioalquilo C1-C5 (tales como un grupo 2,2,2-trifluoroetil)io)etilo y similares), grupos haloalquil(C1-C5)tiohaloalquilo C1-C5, grupos cianoalquilo C1-C5 (tales como un grupo cianometilo, un grupo 1-cianoetilo y un grupo 2-cianoetilo), grupos cianohaloalquilo C1-C5, grupos alcoxi(C1-C5)carbonilalquilo C1-C5 (tales como un grupo 1-(metoxicarbonil)etilo y similares), grupos alquilo C1-C5 que tienen un grupo hidrocarbonado alicíclico C3-C8 que tiene opcionalmente átomos de halógeno y que contiene opcionalmente enlaces insaturados (tales como un grupo ciclopropilmetilo, un grupo ciclobutilmetilo, un grupo ciclopentilmetilo y un grupo ciclohexilmetilo), o grupos aralquilo C7-C17 sustituidos opcionalmente (tales como un grupo bencilo, un grupo α-metilbencilo y un grupo α,α-dimetilbencilo).

En el Derivado (1), los ejemplos del grupo alqueno sustituido opcionalmente representado por X incluyen grupos alqueno C2-C10 (tales como un grupo vinilo, un grupo 1-propenilo, un grupo 2-propenilo, un grupo 1-butenilo, un grupo 2-butenilo y grupo 3-butenilo), y grupos haloalqueno C2-C10 (tales como un grupo 3,3,3-trifluoropropenilo y un grupo 1,1,2,3,3-pentafluoro-2-propenilo y similares).

En el Derivado (1), los ejemplos del grupo alquino sustituido opcionalmente representado por X pueden incluir grupos alquino C2-C10 (tales como un grupo etinilo, un grupo propargilo, un grupo 2-butinilo y un grupo 3-butinilo), o grupos alqueno haloalquino C2-C10 (tales como un grupo 3,3,3-tetrafluoropropinilo).

En el Derivado (1), el grupo fenilo sustituido opcionalmente representado por X incluye un grupo fenilo.

En el Derivado (1), los ejemplos del grupo alcoxi sustituido opcionalmente representado por X pueden incluir grupos alcoxi C1-C10 (preferiblemente grupos alcoxi de C1-C5: tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo butoxi, un grupo pentiloxi, un grupo isobutoxi, grupo 2-metilbutoxi y un grupo isopentiloxi), grupos haloalcoxi C1-C10 (preferiblemente grupos haloalcoxi C1-C5: tales como un grupo trifluoroetoxi, un grupo tetrafluoroetoxi, un grupo pentafluoroetoxi, un grupo tetrafluoropropoxi, un grupo 2-cloroetoxi, un grupo 3-cloropropoxi y un grupo 4-clorobutoxi), grupos alcoxi(C1-C5)alcoxi C1-C5 (tales como un grupo 2-metoxietoxi), grupos alquil(C1-C5)tioalcoxi C1-C5 (tales como un grupo 2-metil-2,2,2-trifluoroetoxi) y similares), grupos haloalcoxi(C1-C5)alcoxi

5 C1-C5 (tales como un grupo 2,2,2-tetrafluoroetoximetoxi), grupos haloalcoxi(C1-C5)haloalcoxi C1-C5, haloalquil(C1-C5)tioalcoxi C1-C5 (tales como un grupo 2,2,2-trifluoroetilmetoxi), grupos haloalquil(C1-C5)tiohaloalcoxi C1-C5, grupos cianoalcoxi C1-C5 (tales como un grupo 2-cianoetoxi), grupos alcoxi(C1-C5)carbonilalcoxi C1-C5 (tales como un grupo 2-(metoxicarbonil)etilo), grupos alcoxi C1-C5 que tienen un grupo hidrocarbonado alicíclico C3-C8 que tiene opcionalmente átomos de halógeno y que contiene opcionalmente enlaces insaturados (tales como un grupo ciclopropilmetoxi, un grupo ciclobutilmetoxi, un grupo ciclopentilmetoxi y un grupo ciclohexilmetoxi), o grupos aralquil(C7-C17)oxi sustituidos opcionalmente (tales como un grupo benciloxi).

10 En el Derivado (1), los ejemplos del grupo alqueniloxi sustituido opcionalmente representado por X incluyen por ejemplo, grupos alquenil(C2-C10)oxi (preferiblemente grupos alquenil(C2-C5)oxi: tales como un grupo 2-propeniloxi, un grupo 2-buteniloxi, un grupo 3-buteniloxi y similares), o grupos haloalquenil(C2-C10)oxi (preferiblemente grupos haloalquinil(C2-C5)oxi: tales como un grupo 2,3,3-tetrafluoro-2-propeniloxi, un grupo 4,4,4-tetrafluoro-2-buteniloxi, un grupo 2,3-difluoro-2-buteniloxi, un grupo 2,4,4,4-tetrafluoro-2-buteniloxi y similares).

15 En el Derivado (1), el grupo alquiniloxi sustituido opcionalmente representado por X puede incluir grupos alquinil(C2-C10)oxi (preferiblemente grupos alquinil(C2-C5)oxi: tales como un grupo 2-propiniloxi, un grupo 2-butiniloxi, un grupo 3-butiniloxi y similares), o grupos haloalquinil(C2-C10)oxi (preferiblemente: grupos haloalquinil(C2-C5)oxi: tales como un grupo 4-cloro-2-butiniloxi).

20 En el Derivado (1), un ejemplo del grupo fenoxi sustituido opcionalmente representado por X puede incluir un grupo fenoxi.

25 En el Derivado (1), el grupo alquiltio sustituido opcionalmente representado por X puede incluir grupos alquil(C1-C10)tio (preferiblemente grupos alquiltio C1-C5: tales como un grupo metiltio, un grupo etiltio, un grupo propiltio, un grupo butiltio, un grupo pentiltio, un grupo isobutiltio, un grupo 2-metilbutiltio y un grupo isopentiltio), grupos haloalquil(C1-C10)tio (preferiblemente grupos haloalquil(C1-C5)tio: tales como un grupo trifluoroetiltio, un grupo tetrafluoroetiltio, un grupo pentafluoroetiltio, un grupo tetrafluoropropiltio, un grupo 2-cloroetiltio, un grupo 3-cloropropiltio, un grupo 4-clorobutiltio y similares), grupos alcoxi(C1-C5)alquil(C1-C5)tio (tales como un grupo 2-metoxietiltio), grupos alquil(C1-C5)tioalquil(C1-C5)tio (tales como un grupo 2-metiltoetiltio), grupos haloalcoxi(C1-C5)alquil(C1-C5)tio (tales como un grupo 2,2,2-tetrafluoroetoximetiltio), grupos haloalcoxi(C1-C5)haloalquil(C1-C5)tio, grupos haloalquil(C1-C5)tioalquil(C1-C5)tio (tales como un grupo 2,2,2-tetrafluoroetilmetiltio), grupos haloalquil(C1-C5)tiohaloalquil(C1-C5)tio, grupos cianoalquil(C1-C5)tio (tales como grupos 2-cianoetiltio y similares), grupos alcoxycarbonil(C1-C5)alquil(C1-C5)tio (tales como un grupo 2-(metoxicarbonil)etiltio), grupos alquiltio C1-C5 que tienen un grupo hidrocarbonado alicíclico C3-C8 que tiene opcionalmente átomos de halógeno y que contiene opcionalmente enlaces insaturados (tales como un grupo ciclopropilmetiltio, un grupo ciclobutilmetiltio, un grupo ciclopentilmetiltio, un grupo ciclohexilmetiltio, un grupo (1-ciclopentenil)metiltio, un grupo (1-ciclohexenil)metiltio y similares), o grupos aralquiltio de C7-C17 sustituidos opcionalmente (tales como un grupo benciltio).

40 En el Derivado (1), los ejemplos del grupo alqueniltio sustituido opcionalmente representado por X pueden incluir grupos alquenil(C2-C10)tio (preferiblemente grupos alquenil(C2-C5)tio: tales como un grupo 2-propeniltio, un grupo 2-buteniltio y un grupo 3-buteniltio), o grupos alquenil(C2-C10)tio (preferiblemente grupos haloalquenil(C2-C5)tio: tales como un grupo 2,3,3-tetrafluoro-2-propeniltio, un grupo 4,4,4-tetrafluoro-2-buteniltio, un grupo 2,3-difluoro-2-buteniltio y un grupo 2,4,4,4-tetrafluoro-2-buteniltio).

45 En el Derivado (1), el grupo alquiniltio sustituido opcionalmente representado por X incluye, por ejemplo grupos alquinil(C2-C10)tio (preferiblemente grupos alquinil(C2-C5)tio: tales como un grupo 2-propeniltio, un grupo 2-butiniltio y un grupo 3-butiniltio y similares), o grupos haloalquinil(C2-C10)tio (preferiblemente grupos haloalquinil(C2-C5)tio).

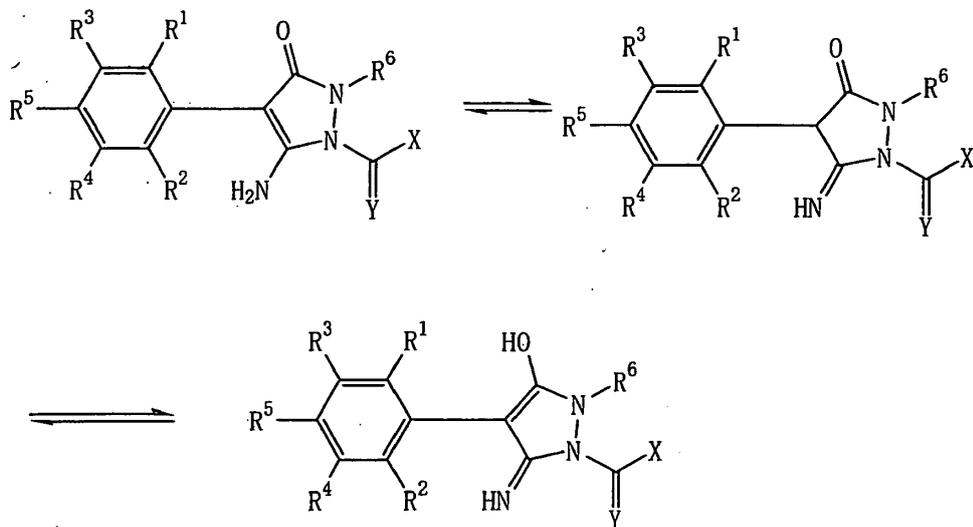
50 En el Derivado (1), los ejemplos del grupo feniltio sustituido opcionalmente representado por X pueden incluir grupos feniltio sustituidos opcionalmente y similares.

55 En el Derivado (1), los ejemplos del grupo hidrocarbonado alicíclico sustituido opcionalmente representado por X pueden incluir grupos hidrocarbonados alicíclicos C3-C8 que tienen opcionalmente átomos de halógeno y que contienen opcionalmente enlaces insaturados (tales como un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo 1-ciclopentenilo, un grupo 2-ciclopentenilo, un grupo 3-ciclopentenilo, un grupo 1,3-ciclopentadienilo, un grupo 2,4-ciclopentadienilo, un grupo 1-ciclohexenilo, un grupo 2-ciclohexenilo y un grupo 3-ciclohexenilo).

60 En el Derivado (1), las variedades de sustituyentes preferidos contenidos en X incluyen grupos alquilo C1-C5, grupos alcoxi C1-C5, grupos haloalcoxi C1-C5, grupos alquenil(C2-C5)oxi, grupos haloalquenil(C2-C5)oxi, grupos alquinil(C2-C5)oxi, grupos haloalquinil(C2-C5)oxi, grupos alquil(C1-C5)tio, grupos haloalquil(C1-C5)tio, grupos alquenil(C2-C5)tio, grupos haloalquenil(C2-C5)tio, grupos alquinil(C2-C5)tio y grupos haloalquinil(C2-C5)tio.

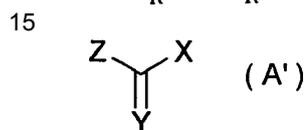
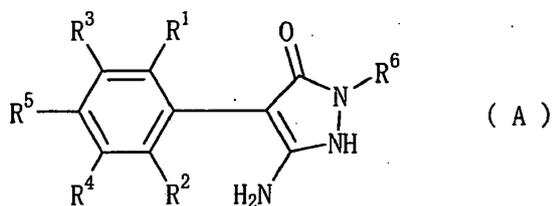
En el Derivado (1) utilizado en la presente invención, pueden existir los tautómeros mostrados en las siguientes

fórmulas, y el Derivado (1) significa un término general para todos los tautómeros.

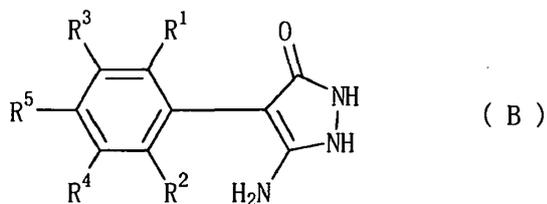


5 Una solución (2) utilizada en la presente invención es una solución que puede contener un buen disolvente que puede disolver el Derivado (1) y el Derivado (1), y las sustancias que no han reaccionado adicionales, los subproductos de reacción y similares producidos p. ej. durante la producción del Derivado (1), y es preferiblemente una mezcla de reacción obtenida preparando el derivado (1) utilizando un buen disolvente como disolvente.

10 Los ejemplos específicos de los métodos de preparación de una solución (2) incluyen un método en el que se hace reaccionar una sal de metal alcalino de un compuesto representado por la siguiente fórmula (A) con un compuesto representado por la fórmula (A')



20 [en donde X e Y representan los mismos significados que se han descrito anteriormente, y Z representa un átomo de halógeno (tan como un átomo de cloro o un átomo de bromo)] en un buen disolvente para obtener una mezcla de reacción que contiene el Derivado (1); un método en el que se hace reaccionar una sal de metal alcalino de un compuesto representado por la siguiente fórmula (B) con un compuesto representado por la siguiente fórmula (B') en un buen disolvente para obtener una mezcla de reacción que contiene el derivado (1)



25 R⁶-L (B'); un método en el que se hace reaccionar una sal de metal alcalino de un compuesto representado por la fórmula (B) con un compuesto representado por la fórmula (A') en un buen disolvente para obtener una mezcla de reacción que contiene el derivado (1); y similares.

30 Las mezclas de reacción que contienen el Derivado (1) obtenido por medio de los métodos de preparación ilustrados anteriormente se lavan con una solución acuosa de un ácido mineral, tal como una solución acuosa de ácido

clorhídrico o una solución acuosa de ácido sulfúrico, agua y similares, y las soluciones obtenidas se prefieren como solución (2). Las soluciones lavadas con una solución acuosa de un ácido mineral se lavan adicionalmente preferiblemente con una solución acuosa que contiene una base tal como hidrogenocarbonato de sodio, y agua para su neutralización.

5 En el método de la presente invención, el buen disolvente es un disolvente hidrocarbonado aromático, preferiblemente benceno, tolueno y xileno; y similares.

10 El Derivado (1) contenido en una solución (2) se disuelve completamente. El contenido del Derivado (1) en la solución (2) es de aproximadamente 1 a 50% en peso, y preferiblemente de 10 a 40% en peso.

Además, el contenido de buen disolvente en una solución (2) es de aproximadamente 50 a 99% en peso, y preferiblemente de 60 a 90% en peso.

15 Una solución de (2) puede contener materiales que no han reaccionado, subproductos de reacción y similares producidos p. ej. durante la producción del Derivado (1), pero el total del Derivado (1) y el buen disolvente en la solución (2) es preferiblemente de 90% en peso o más.

20 El método de la presente invención comprende una etapa de adición de una solución (2) a un disolvente deficiente para cristalizar el derivado anterior (de aquí en adelante puede ser referida como la etapa de cristalización).

25 Según se utiliza en la presente memoria, un disolvente deficiente es un disolvente en el que la solubilidad del Derivado (1) es menor que la de un buen disolvente, y que se puede mezclar uniformemente con el buen disolvente. Se prefiere un disolvente deficiente en el que la solubilidad del Derivado (1) es de 1 g/100 ml o menos.

Los ejemplos del disolvente deficiente que se va a utilizar en la presente invención incluyen: n-heptano, 2-metilbutano, n-hexano y n-heptano; cicloheptano, ciclohexano y 1-metilcicloheptano; disolventes que mezclan dos o más de estos disolventes; y similares.

30 La temperatura de una solución (2) que se va a utilizar en la etapa de cristalización es preferiblemente de 10°C o mayor y menor que el punto de ebullición del buen disolvente contenido en la solución, y preferiblemente de manera específica de 20°C a 90°C, y especialmente preferiblemente de 50°C a 80°C.

35 Asimismo, la temperatura de un disolvente deficiente utilizado en la etapa de cristalización está preferiblemente en el intervalo de temperatura de -50°C o mayor y menor que el punto de ebullición del buen disolvente contenido en una solución (2) o el disolvente deficiente, y específicamente preferiblemente de -20°C a 20°C.

40 Adicionalmente, la temperatura de un líquido mixto obtenido mezclando una solución de (2) y un disolvente deficiente en la etapa de cristalización es de -20°C a 20°C.

La cantidad total de una solución (2) que se va a utilizar para la etapa de cristalización es preferiblemente una cantidad de la solución (2) que contiene de 11 a 50 partes en peso del Derivado (1) por 100 partes en peso de un disolvente deficiente que se va a utilizar en la etapa de cristalización.

45 La cristalización incluye la adición de una solución de (2) a un disolvente deficiente. El método se lleva a cabo preferiblemente de manera que se añada gradualmente.

Se prefiere que la etapa de cristalización tenga una etapa de adición gradual de una solución (2) a un disolvente deficiente, y se prefiere especialmente el caso de que tiene las siguientes primera etapa a tercera etapa, debido a que la filtrabilidad del Derivado (1) que se va a obtener es buena.

50 Primera etapa: una etapa de adición de parte de una solución (2) a un disolvente deficiente para obtener un líquido mixto (1).

Segunda etapa: una etapa de cristalización del Derivado (1) contenido en el líquido mixto (1) obtenido en la primera etapa para obtener un líquido mixto (2) que contiene los cristales del Derivado (1).

55 Tercera etapa: una etapa de adición adicional la parte restante de la solución (2) al líquido mixto (2) obtenido en la segunda etapa para cristalizar el Derivado (1).

La primera etapa es una etapa de adición de parte de una solución (2) a un disolvente deficiente para obtener un líquido mixto (1).

60 En la primera etapa, los cristales del Derivado (1) se pueden depositar, sin embargo se prefiere que la temperatura del líquido mixto (1) se ajuste a una temperatura a la que los cristales no se depositan en términos de pureza del Derivado de (1) que se va a obtener. La primera etapa se lleva a cabo, por ejemplo, preferiblemente a menos de 40°C, y a medida que la temperatura del líquido mixto (1) disminuye, los cristales del Derivado (1) tienden a

depositarse fácilmente.

5 Una cantidad de una parte de una solución (2) que se va a utilizar en la primera etapa es preferiblemente de 1 a 10 partes en peso por 100 partes en peso del total de la solución (2) que se va a utilizar en la primera etapa y la solución (2) que se va a utilizar en la tercera etapa.

10 La segunda etapa es una etapa de cristalización del Derivado (1) contenido en el líquido mixto (1) obtenido en la primera etapa para obtener un líquido mixto (2) que contiene los cristales del Derivado (1), y puede incluir específicamente la etapa de cristalización del Derivado (1), mientras que el líquido mixto (1) obtenido en la primera etapa se mantiene a una temperatura de -20°C a 20°C.

Se prefiere que en la segunda etapa se mantenga el intervalo de temperatura anterior hasta que no aumente la cantidad de cristales que se depositarán del Derivado (1) contenido en el líquido mixto (2).

15 El tiempo para mantener la temperatura en la segunda etapa varía dependiendo de mantenimiento de la temperatura, y es preferiblemente de aproximadamente 10 minutos a 10 horas.

20 La tercera etapa es una etapa en la que se añade adicionalmente la parte restante de la solución (2) al líquido mixto (2) obtenido en la segunda etapa para cristalizar el Derivado (1), y puede incluir específicamente una etapa en la que se añade gradualmente la parte restante de la solución (2) al líquido mixto (2) con el fin de que la temperatura de una mezcla de la mezcla líquida (2) y la parte restante de la solución (2) pueda mantenerse de -20°C a 20°C .

25 Se prefiere que en la tercera etapa se mantenga el intervalo de temperatura anterior hasta que no aumente la cantidad de cristales que se depositarán del Derivado (1) contenido en el líquido mixto obtenido en la tercera etapa.

El tiempo para mantener la temperatura en la tercera etapa varía dependiendo del mantenimiento de la temperatura, y es de 30 minutos a 10 horas, preferiblemente de aproximadamente 1 a 8 horas.

30 En la etapa de cristalización de la presente invención, un agitador de láminas curvas, un agitador de láminas curvas planas, un impulsor de paleta de cuchilla inclinada, un impulsor de paleta plana, una turbina, en la etapa de cristalización de la presente invención, el Derivado (1) se cristaliza preferiblemente mientras se agita por medio de un agitador de láminas curvas, un agitador de láminas curvas planas, un impulsor de paleta de cuchilla inclinada, un impulsor de paleta plana, una turbina de cuchilla plana, TWINSTIR (Nombre Comercial, producido por Kobelco Eco-Solutions Co., Ltd.), un impulsor de ancla o similar. Más preferiblemente, la etapa de cristalización tiene la primera etapa a la tercera etapa anteriores, y al menos en la tercera etapa, el Derivado (1) se cristalizó mientras se agita por medio de un agitador de láminas curvas, un agitador de láminas curvas planas, un impulsor de paleta de cuchilla inclinada, un impulsor de paleta plana, una turbina de cuchilla plana, TWINSTIR, un impulsor de ancla o similar.

40 Los cristales del Derivado (1) obtenido por medio de la presente invención se pueden aislar fácilmente mediante separación utilizando separadores de líquidos sólidos tales como un filtro Funda y una centrífuga. Además, los cristales obtenidos se pueden lavar adicionalmente con agua y un disolvente orgánico, y se pueden secar adicionalmente.

45 Los cristales obtenidos por medio de tales métodos, por ejemplo, contienen 90% en peso del Derivado (1), y preferiblemente 95% en peso del Derivado (1).

Ejemplos

50 La presente invención se describirá ahora en más detalle por medio de sus ejemplos. A menos que se especifique lo contrario, el término "%" en los ejemplos y ejemplos comparativos es porcentajes en peso y partes en peso.

Ejemplo 1

(Preparación de una solución (2-1) que contiene un derivado de (1-1) y un buen disolvente)

55 A una mezcla de 24,8 g de 4-(2-metilfenil)-5-amino-1H-pirazol-3-ona (131 mmoles), 54 g de xileno y 12 g de agua, se le añadieron gota a gota 19,5 g de una solución acuosa al 28% de hidróxido de sodio (136 mmoles) mientras se agitaba a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) para disolver el contenido de sólidos de la misma. A la solución disuelta obtenida, se le añadieron 50 g de metanol, y la mezcla resultante se enfrió a 15°C, y a la mezcla, se le añadieron gota a gota 40,5 g de una solución de xileno que contenía clorotioformiato de S-(2-propenilo) a 60 50,5% (149,3 mmoles) a lo largo de 2 horas. Al mismo tiempo que la adición, a la mezcla, se le añadió gota a gota una solución al 28% de hidróxido de sodio para mantener el pH en torno a 11,5. Una vez finalizada la adición, la cantidad usada de la solución acuosa al 28% de hidróxido de sodio fue de 12,3 g (148,9 mmoles). La mezcla después de la finalización de la adición se mantuvo a 15°C durante 1 hora, y después se calentó a temperatura ambiente, seguido de la adición de 46 g de ácido clorhídrico al 10% (126 mmoles) a la mezcla para ajustar el pH a 6.

A la mezcla obtenida, se le añadieron 49 g de hexano gota a gota mientras se agitaba a temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos, seguido de agitación de la mezcla a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. A continuación, el producto precipitado obtenido se filtró, y una torta húmeda del retentato se lavó sucesivamente con 50 g de hexano, y 50 g de una mezcla, metanol : agua = 1:2. A continuación, en 150 g de la mezcla, metanol : agua = 1:2, la torta húmeda lavada se mezcló, y la mezcla obtenida se filtró, y a continuación la torta húmeda del retentato se lavó con 100 g de agua. La torta húmeda separada se secó a presión reducida mediante una bomba de vacío a 50°C a lo largo de 12 horas hasta que se obtuvo un peso constante para obtener 33,31 g de 1-[(2-propenil)tiocarbonil]-4-(2-metilfenil)-5-amino-1H-pirazol-3-ona (115,1 mmoles).

RMN ^1H (CDCl_3)

δ (ppm): 7,20-7,28 (4H), 5,80-5,97 (1H), 5,49 (2H), 5,14-5,49 (2H), 3,61 (2H), 2,31 (3H).

A un líquido mixto de 119 kg de tetrahidrofurano (THF) y 238 kg de xileno, se le añadieron 140,7 kg de una torta humedecida con agua que contenía 1-[(2-propenil)tiocarbonil]-4-(2-metilfenil)-5-amino-1H-pirazol-3-ona a 84,9% (0,413 mol) y la mezcla obtenida se mantuvo en torno a 50°C para obtener una solución disuelta. La solución se lavó dos veces con 60 kg de agua para preparar una solución de THF-xileno que contenía 1-[(2-propenil)tiocarbonil]-4-(2-metilfenil)-5-amino-1H-pirazol-3-ona.

A otro reactor, se le añadieron 18,2 kg de monohidrato de hidróxido de litio (0,434 mol) y 239 kg de xileno, y a continuación se separaron 7,1 kg de agua destilada mediante calentamiento a reflujo a presión reducida de 10 kPa.

Al reactor a presión reducida mientras se calentaba a reflujo, se le añadió gota a gota la cantidad total de la solución de THF-xileno anterior que contenía 1-[(2-propenil)tiocarbonil]-4-(2-metilfenil)-5-amino-1H-pirazol-3-ona a una velocidad constante a lo largo de 10,5 horas. Parte de líquido de reflujo se retiró del reactor anterior. Una vez finalizada la adición, la cantidad extraída fue de 323 kg. Una vez finalizada la adición, parte del líquido de reflujo (39 kg) se retiró a lo largo de hora mientras se calentaba a reflujo.

A continuación, al reactor anterior, se le añadieron 30 kg de xileno, y se repitió dos veces una operación para destilar la misma cantidad de producto destilado por destilación simple a presión reducida de 10 kPa, y a continuación se llevó a cabo una operación para separar el agua destilada mediante calentamiento a reflujo a lo largo de 4 horas para preparar una solución en xileno de sal de litio de 1-[(2-propenil)tiocarbonil]-4-(2-metilfenil)-5-amino-1H-pirazol-3-ona.

Adicionalmente, utilizando otro reactor, se calentaron a reflujo 358 kg de THF a 65°C a presión normal, y a continuación, se añadieron gota a gota simultáneamente la cantidad total de la solución en xileno anterior de la sal de litio de 1-[(2-propenil)tiocarbonil]-4-(2-metilfenil)-5-amino-1H-pirazol-3-ona y 124 kg de una solución en xileno que contenía mesilato de isopropilo a 55,6% (0,491 moles) a lo largo de 1 hora. A continuación, la mezcla obtenida se calentó a reflujo a aproximadamente 85°C a presión normal durante 20 horas, y después la mezcla resultante se enfrió a 30°C y se ajustó a la presión reducida de 15 kPa, y a continuación la mezcla se calentó para destilar 436 kg de disolvente mediante destilación simple. La mezcla de reacción obtenida se disolvió en 388 g de xileno, y la solución obtenida se lavó sucesivamente con 239 kg de agua, una solución acuosa cáustica en la que se añadieron 15,6 kg de hidróxido de sodio al 25% a 239 kg de agua, un ácido sulfúrico diluido en el que se añadieron 61 g de ácido sulfúrico al 20% a 178 kg de agua, y 239 kg de agua a 50°C, y la solución en xileno obtenida se concentró a presión reducida de 10 kPa para obtener 315 kg de una solución en xileno (solución 2-1) que contenía 1-[(2-propenil)tiocarbonil]-2-(1-metiletil)-4-(2-metilfenil)-5-amino-1H-pirazol-3-ona (derivado 1-1) al 35%.

(Primera etapa)

En un recipiente de 2 L equipado con un agitador de láminas curvas, se cargaron 800 g de hexano, y a continuación el hexano se enfrió a 5°C. A continuación, mientras se agitaba el hexano, se añadieron gota a gota 28 g de la solución (2-1) a aproximadamente 5°C a lo largo de 1 hora. No se encontró precipitación de los cristales en el líquido mixto obtenido.

(Segunda etapa)

Utilizando el mismo recipiente en la primera etapa, la solución obtenida se agitó a aproximadamente 5°C durante 2 horas, y se encontró precipitación de cristales.

(Tercera etapa)

Usando el mismo recipiente de 2 L en la segunda etapa, a la solución que contenía los cristales obtenidos en la segunda etapa mientras se agitaba a 570 rpm mediante un agitador de láminas curvas a aproximadamente 5°C, se le añadieron 526 g de la solución (2-1) a lo largo de 5 horas. La mezcla obtenida se agitó a aproximadamente 5°C durante otras 2 horas. En este caso, la potencia de agitación del agitador de láminas curvas fue de 0,4 kW/m^3 .

La mezcla obtenida se filtró para obtener 159 g de sustancias granuladas en donde el componente principal era el

derivado (1-1). En este caso, la filtrabilidad fue buena.

El contenido del derivado de (1-1) contenido en los sólidos de las sustancias granuladas anteriores fue de 97% o mayor.

5 La medición del contenido del derivado (1-1) contenido en la solución (2-1) y las sustancias granuladas fue los resultados medidos mediante el método del patrón interno de la cromatografía líquida de alto rendimiento, y se llevó a cabo un método de medición de acuerdo con JIS K- 6828 para los "sólidos de las sustancias granuladas" anteriores.

10 Ejemplo 2

(Primera etapa)

15 En un recipiente equipado con un agitador de láminas curvas, se cargaron 800 g de hexano, y después el hexano se enfrió a 5°C. A continuación, al hexano, se le añadieron 56 g de la solución (2-1) gota a gota a la temperatura ambiente a lo largo de 1 hora. No se encontró precipitación de cristales en el líquido mixto obtenido.

20 (Segunda etapa)

Utilizando el mismo recipiente en la primera etapa, la solución obtenida se agitó a aproximadamente 5°C durante 2 horas, y se encontró precipitación de cristales.

25 (Tercera etapa)

Utilizando el mismo recipiente de 2 L en la segunda etapa, a la solución que contenía los cristales obtenidos en la segunda etapa mientras se agitaba a 570 rpm mediante un agitador de láminas curvas a aproximadamente 5°C, se le añadieron 500 g de la solución (2-1) a lo largo de 2 horas. La mezcla obtenida se agitó a aproximadamente 5°C durante otras 2 horas. En este caso, la potencia de agitación del agitador de láminas curvas fue de 0,4 kW/m³.

30 La mezcla obtenida se filtró para obtener sustancias granuladas en donde el componente principal era el derivado (1-1). En este caso, la filtrabilidad fue buena.

35 El contenido del derivado (1-1) contenido en los sólidos de las sustancias granuladas anteriores fue de 97% o mayor.

Ejemplo 3

40 A la solución de la segunda etapa obtenido de la misma manera que en el Ejemplo 1, mientras se agitaba con un agitador de lámina curvas, se añadieron gota a gota 750 g de la solución (2-1) a lo largo de 3 horas mientras se mantenía a aproximadamente 5°C. La mezcla obtenida se agitó a la misma temperatura durante otras 2 horas.

El contenido del derivado (1-1) contenido en los sólidos de las sustancias granuladas anteriores fue de 97% o más.

45 Ejemplo 4

La tercera etapa se llevó a cabo de acuerdo con el Ejemplo 1, excepto que se agitó a una velocidad de agitación de 670 rpm y una potencia de agitación de 0,7 kW/m³.

50 La mezcla obtenida se filtró para obtener las sustancias granuladas en donde el componente principal era el derivado (1-1). En este caso, la filtrabilidad fue buena.

El contenido del derivado (1-1) contenido en los sólidos de las sustancias granuladas anteriores fue un resultado equivalente al del Ejemplo 1.

55 Ejemplo 5

La tercera etapa se llevó a cabo de acuerdo con el Ejemplo 1, excepto que se agitó a una velocidad de agitación de 360 rpm y una potencia de agitación de 0,10 kW/m³.

60 La mezcla obtenida se filtró para obtener las sustancias granuladas en donde el componente principal era el derivado (1-1). En este caso, la filtrabilidad fue buena.

El contenido del derivado (1-1) contenido en los sólidos de las sustancias granuladas anteriores fue un resultado

equivalente al del Ejemplo 1.

Aplicabilidad industrial

- 5 Mediante la presente invención, el derivado de pirazolinona anteriormente representado por la fórmula (1) se puede purificar fácilmente industrialmente.

