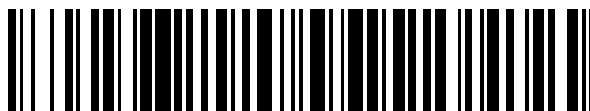


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 488 840**

51 Int. Cl.:

C07C 315/06

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2002** **E 02718314 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014** **EP 1377544**

54 Título: **Purificación de ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico**

30 Prioridad:

26.03.2001 US 275061 P

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

29.08.2014

73 Titular/es:

**SYNGENTA LIMITED (100.0%)
European Regional Centre Priestley Road Surrey
Research Park
Guildford Surrey GU2 7YH, GB**

72 Inventor/es:

**JAVDANI, KAMBIZ;
RODRIGUEZ, GILBERT y
MUXWORTHY, JAMES PETER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 488 840 T3

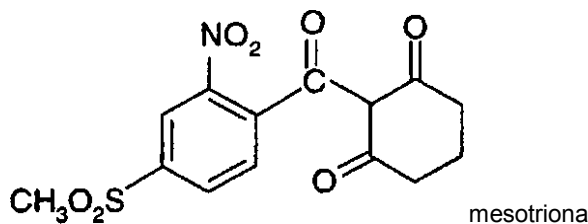
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

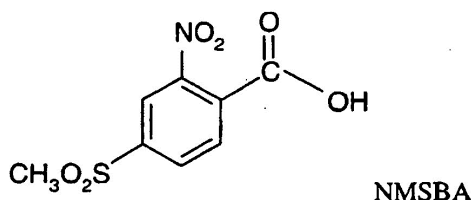
Purificación de ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico.

La presente invención se refiere a un método para preparar ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico de alta pureza, a ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico purificado a partir del método, a un procedimiento para preparar mesotriona usando el método de purificación seguido por etapas adicionales y a mesotriona producida por este procedimiento.

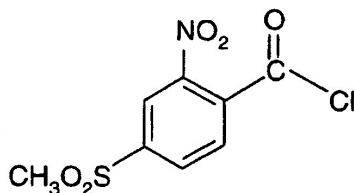
Mesotriona (2-(4-metilsulfonil-2-nitrobenzoyl)ciclohexano-1,3-diona) es un compuesto de tricetona útil como un herbicida del maíz para control pre- y post-aparición de hierba y malas hierbas de hoja ancha:



La mesotriona se puede fabricar haciendo reaccionar primero ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico (NMSBA);



con fosgeno en presencia de un disolvente orgánico para proporcionar el correspondiente cloruro de ácido, es decir,



El compuesto intermedio cloruro de ácido se puede hacer reaccionar después con 1,3-ciclohexanodiona en presencia de un catalizador de cianuro y trietilamina para formar Mesotriona bruta. Los disolventes se pueden retirar por destilación y precipitar la Mesotriona de la mezcla de reacción restante por una serie de etapas de ajuste del pH y aislar por filtración o centrifugación.

Se ha encontrado que la mesotriona preparada por este procedimiento puede proporcionar un resultado de ensayo Ames positivo. Sorprendentemente, se ha descubierto que esto no es una propiedad inherente de la mesotriona, ni es el resultado de sub-productos de la reacción indicada en líneas generales anteriormente, sino que de hecho resulta de impurezas en el material de partida de NMSBA. En un esfuerzo para superar este problema y proporcionar producto Mesotriona que presente una respuesta al ensayo Ames negativa, sería deseable desarrollar un método para purificar el material de partida NMSBA, retirando de ese modo estas impurezas.

La patente de EE.UU. 5.055.605 de la técnica anterior describe la hidrólisis alcalina de éster n-propílico de ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico y su posterior acidificación y precipitación.

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un método para retirar impurezas de ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico, que comprende, en orden,

(a) disolver ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico en agua a un pH de 2 a 10, seguido por filtración;

(b) opcionalmente poner en contacto una disolución acuosa de ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico con carbono activado a un pH de 2 a 10;

(c) tratar una disolución acuosa de ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico con suficiente base para hidrolizar impurezas nitro y dinitro-sustituidas no deseadas;

- 5 seguido por mantener la disolución acuosa resultante que comprende ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico a una temperatura de hasta 95°C y ajustar el pH de dicha disolución a un pH que es suficiente para realizar cristalización de ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico en el enfriamiento. Preferiblemente, el pH se ajusta a aproximadamente 1 previamente a enfriamiento y cristalización.

Mediante la invención, es posible retirar las impurezas encontradas típicamente en ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico que, se ha descubierto, que tienden a proporcionar un resultado del ensayo de Ames positivo en el producto Mesotriona final.

- 10 Para mantener la temperatura de la disolución resultante que comprende ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico, típicamente se calienta dicha disolución; sin embargo, es posible que la reacción sea a una temperatura suficiente a fin de que no se requiera calentamiento. La temperatura se mantiene típicamente entre normal y 95°C, preferiblemente entre 85°C y 95°C.

En el método de la invención se utiliza cualquier etapa (a) y (c), o se utilizan en orden las etapas (a), (b) y (c).

- 15 El método de la invención comprende preferiblemente además la etapa de lavar dicho ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico cristalino con disolvente y secar opcionalmente dicho ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico cristalino.

También se prefiere en el que en la etapa (a) el pH se ajusta a 3 a 7.

- 20 En la etapa (a), la base se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en: hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de amonio, carbonato de sodio y bicarbonato de sodio.

Se prefiere además en el que en la etapa (b) el carbono activado está en forma de un polvo o gránulo. También se prefiere en el que en la etapa (b), se hace pasar la disolución acuosa de ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico por una columna empacada con carbono activado.

- 25 En una realización preferida, los sólidos de NMSBA se disuelven en agua a un pH mayor que 2 y se filtran para retirar cualquier material insoluble. Se pone en contacto la disolución resultante con carbono activado en polvo a un pH de 3 a 8 para retirar impurezas fenólicas, nitroimpurezas e impurezas nitrofenólicas. Después de filtración adicional, se trata la disolución resultante además en condiciones alcalinas para hidrolizar impurezas nitro y dinitroanalogas de NMSBA que pueden estar presentes como consecuencia de las metodologías sintéticas que conducen hasta NMSBA. La disolución se calienta, preferiblemente a 90-95°C, se ajusta el pH a 1 con ácidos orgánicos/inorgánicos tales como ácido ortofosfórico, oxálico, fórmico, málico, muriático, nítrico, sulfúrico pero
30 preferiblemente sulfúrico y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se puede filtrar, lavar y secar el NMSBA cristalino resultante.

- Según la presente invención también se proporciona un procedimiento para producir mesotriona, que comprende retirar impurezas de NMSBA por el procedimiento descrito anteriormente y convertir después el NMSBA purificado
35 resultante en mesotriona. En un método conocido para hacer esto se hace reaccionar el NMSBA con 1,3-ciclohexanodiona para que se produzca mesotriona. Se describen procedimientos generales adecuados, por ejemplo en las patentes europeas EP 805 792, EP 805 791 y la patente de EE.UU. 6.218.579. En general, el NMSBA no reaccionará directamente con la diona a una velocidad aceptable y así el NMSBA se convierte primero en un derivado más reactivo, tal como un haluro de ácido o un anhídrido. Una ruta es convertir el NMSBA en el
40 correspondiente cloruro de ácido usando una fuente de cloruro tal como cloruro de tionilo o preferiblemente fosgeno y hacer reaccionar después este cloruro de ácido con 1,3-ciclohexanodiona a fin de producir mesotriona. La reacción del cloruro de ácido y ciclohexanona se puede realizar, por ejemplo en presencia de un catalizador de cianuro y trietilamina, aunque también se conocen otros procedimientos. En dichos procedimientos, se retiran típicamente, los disolventes por destilación y se precipita la Mesotriona de la mezcla de reacción restante por una serie de etapas de
45 ajuste del pH y se aísla por filtración o centrifugación. Según la presente invención, también se proporciona un método para evitar la producción de mesotriona positiva en Ames usando el procedimiento anterior para purificar NMSBA que se usa después para preparar la mesotriona como se describe.

Los siguientes ejemplos son para ilustrar la invención pero no se deberían interpretar como una limitación en la misma.

- 50 Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra un procedimiento de purificación "en recipiente único" de ácido 2-nitro-4-metanosulfonilbenzoico.

Se cargó un reactor de vidrio de fondo redondo de 1 l provisto de agitador, paleta, termómetro, manta térmica, condensador, electrodo de pH y embudo de goteo de 100 ml, con 360 ml de agua seguido por 100 g de polvo de NMSBA para formar una suspensión con agitación moderada. Se cargaron en la mezcla 56 g de cáustica a una

velocidad de aproximadamente 2 ml por minuto para disolver los sólidos. Se dejó agitar la mezcla durante 30 minutos hasta que se disolvieron todos los sólidos para formar una mezcla blanca lechosa a pH 3,65.

5 Se filtró la mezcla resultante por un papel de filtro Whatman 4 en un embudo Büchner a un vacío de 6,7 kPa (50 mm de Hg) para proporcionar aguas madres ámbar claro limpias. Se filtraron las aguas madres de nuevo por un papel de filtro Whatman 5 en un embudo Büchner a vacío. Se devolvieron las aguas madres al reactor y se añadieron 10 g de carbono activado Calgon 2PG 10x40. Se agitó moderadamente la mezcla para evitar el desgaste del carbono durante 2 horas a 30°C. Se filtró la mezcla de carbono a pH 4,0 por filtros Whatman 4 y 5, respectivamente, para retirar carbono gastado y polvos finos de carbono residuales.

10 Se devolvieron las aguas madres claras al reactor de 1 litro y se cargó con 7,1 g de NaOH al 25% para elevar el pH de 4,1 a 13,0. Se dejó agitar la mezcla alcalina más oscura moderadamente a 30°C durante 1,5 horas para hidrolizar las impurezas análogas de NMSBA sobrenitradas.

La mezcla se acidificó a temperatura normal cargando 5,1 gramos de H₂SO₄ al 40% desde pH 13 a pH 3,6 y se empezó a calentar a 90°C. Cuando la temperatura estuvo a 90°C se acidificó la mezcla además desde pH 3,6 a pH 0,8. Se enfrió la disolución lentamente a 60°C y después en un baño de hielo a temperatura normal, 25°C.

15 Se filtró la suspensión resultante por un embudo Büchner con papel de filtro Whatman 4. Se lavó la torta dos veces con 300 ml de agua del grifo y se deshidrató. Se aislaron aproximadamente 112,5 g de sólidos húmedos de la mezcla. Después se secaron los sólidos en una estufa de vacío a 60°C durante la noche para dar como resultado 90 g de polvo ámbar claro. El rendimiento de purificación fue 94,7%. Se convirtió el material en Mesotriona que presentó un ensayo Ames negativo.

20 Ejemplo 2

Procedimiento integrado en recipiente único - Efecto de carbono.

Este ejemplo ilustra el procedimiento integrado "en recipiente único" para purificar ácido 2-nitro-4-metanosulfonilbenzoico (NMSBA).

25 Se cargaron a un reactor de vidrio de fondo redondo de 2 l con paleta de agitador, manta térmica, condensador, termómetro, 902 ml de agua y 100 gramos de NMSBA bruto para formar una suspensión. Se cargaron a la suspensión 61 g de disolución de NaOH al 25% a pH 3,7. Se filtró la mezcla por un embudo Büchner con papel de filtro Whatman 4 y se recogió un residuo blanco sobre el papel de filtro. Se filtró de nuevo el líquido filtrado por un papel de filtro Whatman 5. Se repartieron las aguas madres claras en dos fracciones iguales. A una fracción se cargaron 5 g de carbono activado y nada a la otra.

30 Se agitó la fracción con carbono durante 2 horas a temperatura normal a pH 3,7 y después se filtró por un papel de filtro Whatman 4 y 5 en embudo Büchner. Se devolvieron las aguas madres al reactor y se cargaron 90 g de disolución de NaOH al 25% a pH 13 y se elevó la temperatura a 90°C durante unos minutos. Se cargaron en la mezcla caliente 175 ml de ácido sulfúrico al 40% a pH 0,8 y se enfrió lentamente para cristalizar la mezcla. Se filtró la suspensión y se lavaron y se secaron los sólidos.

35 Se elevó el pH de la segunda fracción (sin carbono) de 3,7 a 13 dentro de 92 gramos de disolución de NaOH al 25% y se calentó a 90°C durante unos minutos. A la mezcla caliente se añadieron 180 g de ácido sulfúrico al 40% para disminuir el pH de pH 13 a 0,8. Se enfrió la mezcla después lentamente para cristalizar el producto. Se aislaron los sólidos de NMSBA para las fracciones por filtración por un embudo Büchner con papel de filtro Whatman 4. Se lavó la torta del filtro 2 X 100 de agua del grifo y se deshidrató. Se secó la torta húmeda en una estufa de vacío a 60°C durante 4 h. La fracción con carbono proporcionó 43,2 gramos de NMSBA seco y la fracción sin carbono 44,3 gramos. Estos representan un rendimiento de recuperación de 92 y 94% respectivamente en relación con NMSBA bruto. Los materiales de NMSBA purificados de las fracciones se convirtieron en producto Mesotriona y se ensayó la actividad en el ensayo Ames. Estos dieron como resultado una respuesta negativa en Ames.

Ejemplo 3

45 Este ejemplo ilustra el procedimiento de purificación de ácido 2-nitro-4-metanosulfonilbenzoico por el procedimiento descrito en el Ejemplo 2. Esto se realizó con carga de producto de NMSBA diversa en relación a carga inicial de 20, 30 y 50% usando la siguiente estequiometría:

Carga de NMSBA

Ejemplo	A	B	C
Materiales:	20%	30%	40%
NMSBA bruto (90%), gramos	35	90	110
Agua del Grifo	142	210	267
NaOH al 25%, gramos (pH 3,5)	22	78	70,4
NaOH al 25%, gramos (pH 13)	6,2		70
H ₂ SO ₄ al 40%, gramos	29	183	214
Carbono Activado, gramos (Calgon 10x40)	4	9,0	10,7

Los lotes resultantes proporcionaron 28, 74 y 90 g de producto NMSBA para la carga de sólidos al 20, 30 y 40%. Se analizó el NMSBA y se mostraron ensayos que oscilaban de 99-100% por HPLC de % de área sin detección de impurezas destacadas. Los rendimientos técnicos para los lotes oscilaron de 89 a 91% en relación al NMSBA bruto de partida. Este material se convirtió en Mesotrióna que presentó un ensayo Ames negativo.

Ejemplo 4

Procedimiento de aislamiento doble.

Este ejemplo ilustra la purificación de ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico por un procedimiento de aislamiento "doble".

1^{er} Aislamiento:

El material bruto de ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico se trató primero por el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, con las etapas del procedimiento que consisten en: disolución, filtración de impurezas insolubles, hidrólisis, cristalización, aislamiento y secado.

2^o Aislamiento:

A un reactor agitado de fondo redondo de 5 litros provisto de termómetro, manta térmica, condensador, electrodo de pH y embudo de goteo de 500 ml, se añadieron 206 g de sólidos de ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico y 1.800 g de agua para formar una suspensión. A continuación, se añadieron 125 g de disolución de NaOH al 25% mediante embudo de goteo para disolver los sólidos a pH 3,5. La mezcla resultante se filtró dos veces por un embudo Büchner provisto de papel de filtro Whatman 5 de 2,5 micrómetros para dar como resultado 2.172 gramos de líquido filtrado claro con pH de 3,5.

La disolución de sal de sodio resultante del ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico se repartió en dos fracciones iguales de 1.086 g cada una. La Fracción (A) se cargó con 33 g de carbono activado, se calentó a 90°C cargando 210 ml de disolución de ácido sulfúrico al 40% lentamente mediante un embudo de goteo a pH 0,9. A este pH la mezcla formó una suspensión con cristales grandes.

Se puso en contacto la mezcla de Fracción (B) con 10 g de carbono activado durante una hora a temperatura normal con agitación moderada y se dejó que se asentara durante la noche antes de retirar el carbono gastado por filtración por un embudo de vidrio poroso de 40 micrómetros. Se cristalizó el líquido filtrado a temperatura normal cargando 195 ml de disolución de ácido sulfúrico al 40% lentamente mediante embudo de goteo a pH 0,89. A este pH la mezcla formó una suspensión con cristales ligeramente más pequeños que la fracción (A).

Las suspensiones resultantes de las fracciones (A) y (B) se filtraron por separado por un embudo Büchner provisto de papel de filtro Whatman 4. La torta húmeda de cada filtración se lavó dos veces con 300 ml de agua del grifo, se deshidrató y se secó en una estufa de vacío durante la noche a 40°C. Las fracciones (A) y (B) proporcionaron 90 y 88 g de ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico purificado, respectivamente. Estas fracciones se convirtieron en Mesotrióna que presentó respuesta negativa al ensayo Ames.

Ejemplo 5

La disolución de sal sódica de NMSBA que ya se había sometido al primer aislamiento como se describe en el

- Ejemplo 1 se preparó cargando 2.700 gramos de agua y 300 g de NMSBA en un reactor agitado de vidrio de fondo redondo de 5 l a temperatura normal para formar una suspensión, seguido por adición de 187 g de disolución de NaOH al 25% mediante embudo de goteo a pH de $3,2 \pm 0,1$ para formar una mezcla clara. Se continuó la agitación a una velocidad moderada a temperatura normal (20-25°C). Se filtra esta disolución (350 g de esta disolución) a pH 3,2 por un embudo Büchner provisto de papel de filtro Whatman 5 (2,5 micrómetros) con vacío a temperatura normal 20-25°C. Después se cargaron las aguas madres (pH 3,2) en un reactor de 1 l provisto de agitador con paleta de Teflon®, termómetro, controlador I²R Therm-o-Watch, manta térmica y condensador. Se calentó la mezcla a 90°C durante 5-10 minutos con agitación moderada.
- 5
- A esta mezcla se añaden 10,0 g de carbono activado a la mezcla caliente y se agita durante 1 h a 90°C (opcional). Se detuvo después la agitación y se filtró la mezcla por un embudo de vidrio poroso Kimax de porosidad media a 90°C con vacío para retirar el carbono. Se enjuagó el carbono dos veces con 25 ml de agua del grifo.
- 10
- Después se devolvió el líquido filtrado al reactor y se elevó la temperatura a 90°C. Se cargó al reactor disolución de H₂SO₄ al 40% lentamente para ajustar el pH de la mezcla de 3,2 a $1,0 \pm 0,2$ seguido por enfriamiento lentamente a 60°C. Los cristales de NMSBA deberían empezar a formarse a aproximadamente 85°C. Se continuó el enfriamiento bajo agua fría o baño de hielo de 60°C a 20-25°C.
- 15
- Después se filtró la suspensión por un Embudo Büchner con papel de filtro Whatman 4 y se lavó dos veces la torta sólida húmeda con 100 ml de agua del grifo. Se secaron los sólidos después en una estufa de vacío a 60°C durante 8 horas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para retirar impurezas de ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico que comprende, en orden:
 - (a) disolver ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico en agua a un pH de 2 a 10, seguido por filtración;
 - (b) opcionalmente poner en contacto una disolución acuosa de ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico con carbono activado a un pH de 2 a 10;
 - (c) tratar una disolución acuosa de ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico con suficiente base para hidrolizar impurezas nitro y dinitro-sustituidas no deseadas;seguido por mantener la disolución acuosa resultante que comprende ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico a una temperatura de hasta 95°C y ajustar el pH de dicha disolución a un pH que es suficiente para realizar cristalización de ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico en el enfriamiento.
2. El método según la reivindicación 1, en el que se utilizan las etapas (a), (b) y (c).
3. El método según la reivindicación 1, que comprende además la etapa de lavar dicho ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico cristalino con disolvente y opcionalmente secar dicho ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico cristalino.
4. El método según la reivindicación 1, en el que en la etapa (a) el pH se ajusta a 3 a 7.
5. El método según la reivindicación 1, en el que en la etapa (b), el carbono activado está en forma de un polvo o gránulo.
6. El método según la reivindicación 1, en el que en la etapa (b), la disolución acuosa de ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico se hace pasar por una columna empaquetada con carbono activado.
7. Un procedimiento para preparar mesotriona que comprende purificar ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico según el método según la reivindicación 1, convertir este ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico purificado en mesotriona.
8. El procedimiento según la reivindicación 7, en que el ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico purificado se convierte en mesotriona por reacción con 1,3-ciclohexanodiona.
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en que el ácido 2-nitro-4-metilsulfonilbenzoico purificado se convierte primero en el correspondiente cloruro de ácido que se hace reaccionar después con 1,3-ciclohexanodiona.