

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 433**

51 Int. Cl.:

**C07C 315/06** (2006.01)

**C07C 317/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2007 E 07700526 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 1979310**

54 Título: **Procedimiento para la cristalización de mesotriona**

30 Prioridad:

**18.01.2006 US 759707 P**

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

**11.05.2015**

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)  
SCHWARZWALDALLEE 215  
4058 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**BINDER, ARTHUR**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 535 433 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la cristalización de mesotriona

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La invención se refiere a un procedimiento para controlar selectivamente la cristalización de formas polimórficas de mesotriona. La invención se refiere además al uso de un procedimiento semicontinuo o continuo para controlar la formación polimórfica. La invención se refiere además a un procedimiento para convertir una forma polimórfica en otra.

## ANTECEDENTES

10 La protección de las cosechas frente a malas hierbas y otra vegetación que inhibe el crecimiento de las cosechas es un problema constantemente recurrente en la agricultura. Para ayudar a combatir este problema, los investigadores en el campo de química sintética han producido una amplia variedad de sustancias químicas y formulaciones químicas eficaces en el control de tal crecimiento indeseado. Los herbicidas químicos de muchos tipos se han descrito en la bibliografía, y un gran número están en uso comercial. Los herbicidas comerciales y algunos que están todavía en desarrollo se describen en The Pesticide Manual, 13<sup>a</sup> edición, publicado en el 2003 por la British Crop  
15 Protection Council.

Muchos herbicidas también dañan a las plantas de las cosechas. El control de las malas hierbas en una cosecha en crecimiento requiere por lo tanto el uso de los denominados herbicidas “selectivos”, que se escogen para exterminar las malas hierbas a la vez que dejan sin daño a la cosecha. En la práctica, pocos herbicidas son completamente selectivos, en cuanto a que exterminarán todas las malas hierbas y dejarán intacta a la cosecha a una tasa de  
20 aplicación particular. El uso de herbicidas muy selectivos es realmente un equilibrio entre aplicar suficientes herbicidas para controlar de forma aceptable la mayoría de las malas hierbas y provocar un daño solo mínimo a la cosecha. Un herbicida selectivo conocido es mesotriona (2-(4-metilsulfonil-2-nitrobenzoil)ciclohexano-1,3-diona).

Es bien conocido que ciertas sustancias pueden formar diferentes estructuras cristalinas, o polimorfos. En muchos casos, solo uno de los polimorfos es termodinámicamente estable. La mesotriona, un herbicida de hoja ancha, es un ejemplo de una sustancia que puede formar cristales polimorfos. La cristalización de mesotriona se lleva a cabo mediante un desplazamiento del pH en una disolución predominantemente acuosa con lo que la sal soluble se convierte en el ácido libre insoluble dando como resultado un rendimiento elevado. Por ejemplo, el documento WO 2005/035487 describe un procedimiento para la purificación de mesotriona disolviendo la mesotriona en un disolvente acuoso, purificando la disolución y cristalizando la disolución a partir de la disolución. Se ha descubierto  
30 recientemente que la mesotriona existe en dos formas polimórficas: la forma termodinámicamente estable, denominada aquí como Forma 1; y la forma metaestable, denominada aquí Forma 2.

Para la cristalización acuosa, se observó una gran diferencia de tamaño entre la Forma 1 y la Forma 2, y esto es una técnica muy útil para evaluar la presencia de Forma 2. Los patrones de difracción de rayos X en polvo (PXRD) y los datos para las dos formas polimórficas también son distintamente diferentes.

35 En la fabricación comercial de mesotriona es importante producir el polimorfo termodinámicamente estable, denominado Forma 1. Sin embargo, debido al tamaño de los cristales, es necesaria una molienda para reducir el tamaño de los cristales cuando se formula en una composición agroquímicamente aceptable. La Forma 2 ya es de un tamaño que sería adecuado para su formulación en una composición agroquímicamente aceptable; sin embargo, la Forma 2 es termodinámicamente inestable y se convertiría gradualmente en la Forma 1; consecuentemente, cualquier formulación preparada a partir de aquella puede conducir a problemas de inestabilidad durante el  
40 almacenamiento, o puede dar como resultado dificultades durante la aplicación del producto en el campo.

Existe un problema adicional por cuanto la Forma 1 es actualmente la forma usada para preparar formulaciones agroquímicamente aceptables, pero, durante el procedimiento de fabricación, la Forma 2 se obtiene fácilmente cuando la mesotriona se recristaliza en disolución acuosa. Debido a que la Forma 2 es muy fina, es difícil de cosechar los sólidos y se pierde tiempo de producción mientras se intenta eliminarla del sistema. Si el material de la Forma 2 obtenido durante la recristalización no se puede convertir en la Forma 1, entonces se debe de desechar, dando como resultado una pérdida de ingresos y procedimientos de producción ineficaces.  
45

La fabricación comercial de herbicidas se realiza a menudo en reactores discontinuos. En consecuencia, el procedimiento de cristalización, que es típicamente la última etapa del procedimiento de fabricación, también se lleva a cabo a menudo en un modo discontinuo. En este modo de operación, un pequeño número de lotes producen producto que contiene los cristales indeseables de la Forma 2. La formación de los cristales de la Forma 2 se puede evitar usando disolventes durante la cristalización. Sin embargo, el uso de disolventes incrementará significativamente los costes de fabricación debido a la recuperación o desecho de estos disolventes.  
50

El documento WO 03/099409 enseña el uso de disolventes para controlar el polimorfismo. El uso de disolventes genera una corriente de desecho que puede ser difícil de tratar debido a las cargas de disolvente elevadas, o requiere etapas del procedimiento y equipo adicionales para recuperar el disolvente de la corriente de desecho.  
55

## SUMARIO DE LA INVENCION

Un objeto de la invención es proporcionar un procedimiento para producir selectivamente el polimorfo de Forma 1 de mesotrióna.

También se describe un procedimiento para convertir fácilmente el polimorfo de Forma 2 en el polimorfo de Forma 1.

- 5 En consecuencia, la presente invención proporciona un procedimiento para controlar selectivamente la cristalización del polimorfo de Forma 1 termodinámicamente estable de mesotrióna a partir de una disolución acuosa de mesotrióna, que comprende usar un procedimiento de cristalización semicontinuo o continuo, en el que la disolución acuosa de mesotrióna se introduce en un cristizador que contiene una suspensión acuosa que contiene al menos 5% en peso de cristales de siembra de mesotrióna, en el que al menos 80% en peso de los cristales de mesotrióna  
10 en la suspensión acuosa son de la Forma 1, de una manera semicontinua o continua; y mantener el pH en el cristizador a  $\text{pH} \leq 4,0$ , en el que finalmente se obtiene dicha mesotrióna de Forma 1.

La invención se basa en el descubrimiento de que el uso de una gran cantidad de cristales de siembra de Forma 1 en el procedimiento de cristalización conducirá a la fabricación fiable de producto de mesotrióna que consiste en los cristales de Forma 1 deseados. El término "gran", como se usa aquí, significa que la cantidad de cristales de siembra usada es mayor que 50% en peso, preferiblemente al menos 70% en peso, de la cantidad de mesotrióna en disolución presente en el cristizador (también denominado aquí como el reactor de cristalización). El llevar a cabo el procedimiento de cristalización de una manera semicontinua o continua proporciona un control y procesamiento mejorados en comparación con el hecho de llevar a cabo la cristalización de mesotrióna en un modo discontinuo. En el modo de cristalización semicontinuo y continuo, el licor madre de cristalización siempre contiene una concentración elevada de los cristales de Forma 1, mientras que este no es el caso en el procedimiento de cristalización discontinuo. Según el procedimiento de la presente invención, el producto de mesotrióna con la morfología cristalina deseada se puede producir de forma fiable sin la necesidad de disolventes llevando a cabo la cristalización de una manera semicontinua o continua.

## BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

25 La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXR) de mesotrióna de Forma 1.

La Figura 2 es un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXR) de mesotrióna de Forma 2.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La cristalización de mesotrióna se logra cambiando el pH de una disolución alcalina, que contiene mesotrióna en forma disuelta, a condiciones ácidas. La mesotrióna es muy soluble a un pH alcalino. A medida que se reduce el pH,  
30 disminuye la solubilidad de mesotrióna y se forman los cristales.

De forma adecuada, el pH de la composición de mesotrióna se incrementa en primer lugar hasta un pH de  $> 7$ , adecuadamente  $\geq 9$ , y preferiblemente en el intervalo de 9 a 13, para formar un licor madre de cristalización alcalino. El pH se puede incrementar mediante la adición de una base adecuada, por ejemplo KOH, NaOH, piridina, trietilamina (TEA),  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ ,  $\text{NH}_4\text{OH}$ , etc. La adición de la base da como resultado que se forme una sal de mesotrióna que tiene una solubilidad elevada, asegurándose de que la mesotrióna está completamente solubilizada y de que no queda mesotrióna fuera de la disolución. En una realización, la base comprende KOH. En otra realización, la base comprende KOH y no se requiere disolvente y, de este modo, no se usa preferiblemente.

El cristizador se carga inicialmente con una suspensión acuosa que contiene al menos 5% en peso, más preferiblemente mayor que 7% en peso, de cristales de mesotrióna. Los cristales de mesotrióna presentes en la suspensión son predominantemente cristales de mesotrióna de Forma 1, esto es, al menos 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, en peso de los cristales de mesotrióna en la disolución acuosa son de Forma 1. El licor madre de cristalización alcalino se introduce entonces en el cristizador, y el pH se mantiene a  $\leq 4,0$ . De forma adecuada, el pH se ajusta hasta  $\text{pH} \leq 3,5$ , y preferiblemente hasta  $\text{pH} 3 \pm 0,5$ .

El ajuste del pH se lleva a cabo adecuadamente mediante la adición de ácido a la disolución de mesotrióna. Adecuadamente, el ácido comprende al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en HCl,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$ , etc.; preferiblemente HCl.

En ciertos casos, por ejemplo a un pH de 4,0 o ligeramente por debajo, un incremento en la temperatura puede ayudar a la cristalización de la Forma 1.

Adecuadamente, el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de  $\geq 25^\circ\text{C}$ , preferiblemente  $\geq 40^\circ\text{C}$ .

50 También se describe un procedimiento para convertir mesotrióna de Forma 2 en mesotrióna de Forma 1. Ocasionalmente se hace deseable o necesario recristalizar un producto de mesotrióna debido a que contiene niveles inaceptables de mesotrióna de Forma 2. En estas situaciones, la mesotrióna se mezcla con agua para obtener una suspensión. El pH de la suspensión que contiene niveles inaceptables de mesotrióna de Forma 2 se incrementa en

primer lugar hasta un pH de  $> 7$ , adecuadamente  $\geq 9$ , y preferiblemente en el intervalo de 9 a 13. El pH se puede incrementar mediante la adición de una base adecuada, por ejemplo KOH, NaOH, piridina, trietilamina (TEA),  $Mg(OH)_2$ ,  $NH_4OH$ , etc. La adición de la base da como resultado que se forme una sal de mesotrión, dando como resultado la mesotrión de Forma 2 pase a la disolución. La disolución se carga entonces a un cristalizador que contiene al menos 5% en peso, preferiblemente mayor que 7% en peso de cristales de mesotrión predominantemente de Forma 1, a la vez que se mantiene el pH en el cristalizador a 4,0 o inferior.

Si esta disolución se cristaliza en modo discontinuo, produce los cristales indeseables de Forma 2, excepto que se añadan acetonitrilo u otros disolventes. Sin embargo, si la cristalización de este material se lleva a cabo en un modo semicontinuo o continuo, incluso en ausencia de disolventes, el producto resultante consistirá predominantemente en cristales de Forma 1.

En una posibilidad, la mesotrión de Forma 2 se ha aislado previamente y se resuspende en, por ejemplo, agua.

En una posibilidad, la mesotrión de Forma 2 se ha formado como resultado del procedimiento de fabricación, y no se ha aislado; y por lo tanto ya está suspendida en el licor madre.

Como se discute aquí anteriormente, la invención surge de la observación de que se puede usar un procedimiento de cristalización semicontinuo o continuo que contiene una concentración elevada de cristales que tienen las características morfológicas deseadas para controlar la formación de un polimorfo particular con respecto al otro, o para convertir un polimorfo en el otro.

En el procedimiento de cristalización semicontinuo de la presente invención, el cristalizador se carga inicialmente con una suspensión acuosa que contiene al menos 5% en peso, más preferiblemente mayor que 7% en peso, de cristales de mesotrión. Los cristales de mesotrión presentes en la suspensión son predominantemente cristales de mesotrión de Forma 1, esto es, al menos 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95% en peso de los cristales de mesotrión en la suspensión acuosa son de Forma 1. Típicamente, el cristalizador se carga con la suspensión acuosa en una cantidad de al menos 10% en volumen de la capacidad del cristalizador hasta alrededor de 50% en volumen de la capacidad del cristalizador. El pH de la suspensión está entre 2,5 y 4,0, preferiblemente entre 2,5 y 3,5. La disolución de mesotrión a un pH mayor que 7, preferiblemente entre 9 y 13, se bombea al cristalizador a una velocidad controlada. El pH en el cristalizador se mantiene preferiblemente entre 2,5 y 4,0, preferiblemente entre 2,5 y 3,5, mediante adición de un ácido, tal como HCl al 10%. Cuando el nivel en el cristalizador alcanza un límite superior, por ejemplo 80% de la capacidad del cristalizador, se detiene la alimentación de mesotrión. La suspensión de mesotrión se elimina del cristalizador hasta que el volumen alcanza el límite inferior, típicamente 10 a 20%, de la capacidad del cristalizador. Entonces se reinicia la alimentación de mesotrión. En este modo de operación, los cristales de mesotrión son de la morfología cristalina de Forma 1 deseada, incluso cuando se cristaliza mesotrión redisuelta.

En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de cristalización semicontinuo para preparar el polimorfo de Forma 1 de mesotrión, comprendiendo dicho procedimiento

a) cargar inicialmente un cristalizador con una suspensión acuosa que contiene al menos 5% en peso de cristales de mesotrión, en el que al menos 80% en peso de los cristales de mesotrión presentes en la suspensión son de Forma 1;

b) alimentar una disolución de mesotrión a un pH mayor que 7 al cristalizador a una velocidad controlada mientras se mantiene el pH en el cristalizador entre 2,5 y 4,0 mediante adición de un ácido;

c) detener la alimentación de la disolución de mesotrión cuando el nivel en el cristalizador alcanza un límite superior;

d) eliminar la suspensión de mesotrión del cristalizador hasta que el volumen alcanza un límite inferior de la capacidad del cristalizador; y opcionalmente

e) reiniciar la alimentación de disolución de mesotrión de b).

En un procedimiento de cristalización continuo de la presente invención, el cristalizador se carga inicialmente con una suspensión acuosa que contiene al menos 5% en peso, más preferiblemente mayor que 7% en peso, de cristales de mesotrión. Los cristales de mesotrión presentes en la suspensión son predominantemente cristales de mesotrión de Forma 1, esto es, al menos 80%, preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95%, en peso de los cristales de mesotrión en la suspensión acuosa son de Forma 1. Típicamente, el cristalizador se carga inicialmente con la suspensión acuosa en una cantidad de al menos 10% en volumen de la capacidad del cristalizador hasta alrededor de 50% en volumen de la capacidad del cristalizador. El pH de la suspensión está preferiblemente entre 2,5 y 4,0, preferiblemente entre 2,5 y 3,5. La disolución de mesotrión a un pH mayor que 7, preferiblemente entre 9 y 13, se bombea al cristalizador a una velocidad controlada. El pH del cristalizador se mantiene entre 2,5 y 4,0, preferiblemente entre 2,5 y 3,5, mediante adición de un ácido, tal como HCl al 10%. Cuando el nivel de líquido en el cristalizador alcanza el nivel de operación deseado, el volumen del cristalizador se mantiene a ese nivel (un nivel constante) eliminando continuamente una cantidad apropiada de suspensión. En este

modo de operación, los cristales de mesotriona son de la morfología cristalina de Forma 1 deseada, incluso cuando se cristaliza mesotriona redisuelta.

En una realización, la presente invención se refiere a un procedimiento de cristalización continuo para preparar el polimorfo de Forma 1 de mesotriona, comprendiendo dicho procedimiento:

- 5 a) cargar inicialmente un cristizador con una suspensión acuosa que contiene al menos 5% en peso de cristales de mesotriona, en el que al menos 80% en peso de los cristales de mesotriona presentes en la suspensión son de Forma 1;
- b) alimentar una disolución de mesotriona a un pH mayor que 7 al cristizador a una velocidad controlada mientras se mantiene el pH en el cristizador entre 2,5 y 4,0 mediante adición de un ácido; y
- 10 c) mantener el volumen del cristizador a un nivel constante eliminando continuamente una cantidad apropiada de suspensión.

La Figura 1 es el patrón de PXRD para mesotriona de Forma 1. El dato de PXRD para mesotriona de Forma 1 se expone en la Tabla 1.

Tabla 1: Dato de PXRD para mesotriona de Forma 1.

Posición de los picos (2-Theta)	Posición de los picos (espaciamento d)	Recuentos
8,52	10,34	13753
17,08	5,18	53322
17,43	5,08	39907
18,74	4,73	10146
19,04	4,66	8680
19,31	4,59	9582
19,52	4,54	7440
21,15	4,20	23786
25,73	3,46	42162
28,66	3,11	21081

- 15 La Figura 2 es el patrón de PXRD para mesotriona de Forma 2. El dato de PXRD para mesotriona de Forma 2 se expone en la Tabla 2.

Tabla 2: Dato de PXRD para mesotriona de Forma 2.

Posición de los picos (2-Theta)	Posición de los picos (espaciamento d)	Recuentos
16,03	5,53	11611
16,19	5,47	11724
17,08	5,19	6426
17,49	5,07	7102
19,06	4,65	15782
19,61	4,52	58170
20,36	4,36	8117
20,64	4,30	9695
23,35	3,81	14881

Posición de los picos (2-Theta)	Posición de los picos (espaciamiento d)	Recuentos
28,53	3,13	36187

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente algunos de los aspectos de la invención, pero no están destinados a limitar su alcance. Cuando no se especifique de otro modo a lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, los porcentajes están en peso.

## 5 EJEMPLOS

### EJEMPLO 1: Cristalización discontinua sin disolvente

Este ejemplo comparativo fuera del alcance de la presente invención demuestra que la cristalización discontinua de una disolución de cristales de mesotriona redisueltos da como resultado la formación de cristales de Forma 2.

10 Se añadieron 17 g de cristales de mesotriona a un reactor de cristalización que contenía 200 g de agua. A continuación, se añadieron 9,9 g de una disolución de NaOH al 25% para elevar el pH hasta 12,9 y disolver los cristales de mesotriona. La temperatura se controló a 25°C bombeando agua desde un baño de agua circulante a la camisa del reactor. El pH se redujo lentamente entonces bombeando HCl al 10% a una velocidad controlada al cristalizador. Cuando el pH alcanzó aproximadamente 9,5, la temperatura se elevó hasta 40°C. La adición de ácido se reanudó entonces a una velocidad controlada lenta hasta que el pH alcanzó 2,5. El análisis de los cristales indicó que fueron cristales de Forma 2.

### EJEMPLO 2: Cristalización discontinua con disolvente

Este ejemplo comparativo fuera del alcance de la presente invención demuestra que la adición de acetonitrilo al 5% para redissolver la mesotriona obtendrá cristales de Forma 1 en el procedimiento de cristalización discontinuo.

20 Se añadieron 17 g de cristales de mesotriona (0,05 moles) a un reactor de cristalización que contenía 200 g de agua. A continuación, se añadieron 21 ml de TEA (0,15 moles) y 11 ml de acetonitrilo. Se añadió TEA para simular lo más posible los principales componentes de la disolución del procedimiento real. En ensayos previos, se estableció que la adición de TEA sola sin acetonitrilo dio como resultado cristales de Forma 2. El pH se redujo con HCl hasta alrededor de 4,5, y se elevó nuevamente con una disolución de NaOH al 25% hasta 12. El fin de esta etapa fue reflejar lo más fielmente posible las condiciones que se producen en el procedimiento de fabricación. La temperatura se controló a 25°C. El pH se redujo entonces lentamente bombeando HCl al 10% a una velocidad controlada al cristalizador. Cuando el pH alcanzó aproximadamente 9,5, la temperatura se elevó hasta 40°C. La adición de ácido se reanudó entonces a una velocidad controlada hasta que el pH alcanzó 2,8. El análisis de los cristales indicó que fueron cristales de Forma 1.

### EJEMPLO 3: Cristalización semicontinua sin disolvente; mesotriona disuelta con NaOH

30 Este ejemplo demuestra que la mesotriona redisuelta se puede cristalizar en un modo semicontinuo para obtener cristales de Forma 1 sin usar disolventes. Se usó NaOH para disolver cristales de mesotriona que se usaron como disolución de alimentación al cristalizador.

35 Se preparó una suspensión al 8% de mesotriona añadiendo 32 g de mesotriona a 400 g de agua. El pH de la suspensión se elevó lentamente hasta 9 con NaOH al 20% para disolver los cristales de mesotriona. La disolución resultante se usó como alimentación para la cristalización semicontinua. De forma separada, se preparó una suspensión de siembra de mesotriona añadiendo 8 g de cristales húmedos predominantemente de Forma 1 al reactor de cristalización junto con 80 g de agua. La temperatura del cristalizador se controló a 40°C. El pH en el cristalizador se controló automáticamente en un punto fijo de 2,9 mediante adición de HCl al 10%. La disolución de alimentación que contiene la mesotriona disuelta se bombeó al reactor a una velocidad de aproximadamente 1 ml/min. Cuando el volumen del líquido en el reactor alcanzó un nivel de aproximadamente 250 ml, se eliminó entre 40 50 y 150 ml de la suspensión. Esta operación se repitió hasta que hubo cristalizado un volumen total de 1500 ml de disolución de alimentación. Las muestras sólidas de las diversas muestras de suspensión que se habían recogido del cristalizador se analizaron para determinar la morfología cristalina. El análisis de los sólidos indicó que fueron cristales de Forma 1.

### 45 EJEMPLO 4: Cristalización semicontinua sin disolvente; mesotriona disuelta con TEA

Este ejemplo demuestra que la mesotriona redisuelta se puede cristalizar en un modo semicontinuo para obtener cristales de Forma 1 sin usar disolventes. Se usó TEA para disolver cristales de mesotriona que se usaron como disolución de alimentación al cristalizador.

50 Se preparó una suspensión al 8% de mesotriona añadiendo 24 g de mesotriona a 300 g de agua. El pH de la suspensión se elevó lentamente con TEA hasta que se disolvieron todos los cristales de mesotriona. La disolución resultante se usó como alimentación para la cristalización semicontinua. De forma separada, se preparó una

suspensión de siembra de mesotriona añadiendo 10 g de cristales de mesotriona húmedos al reactor de cristalización junto con 100 g de agua. La temperatura del cristalizador se controló a 40°C. El pH en el cristalizador se controló automáticamente en un punto fijo de 2,9 mediante adición de HCl al 10%. La disolución de alimentación que contiene la mesotriona disuelta se bombeó al reactor a una velocidad de aproximadamente 1 ml/min. Cuando el volumen de líquido en el reactor alcanzó un nivel entre 250 ml y 400 ml, se eliminó una cantidad apropiada de suspensión para reducir el nivel de líquido en el cristalizador hasta 100 ml. Esta operación se repitió hasta que hubo cristalizado un volumen total de 1400 ml de disolución de alimentación. Las muestras sólidas de las diversas muestras de suspensión que se habían recogido del cristalizador se analizaron para determinar la morfología cristalina. El análisis de los sólidos indicó que fueron cristales de Forma 1.

10 **EJEMPLO 5: Cristalización semicontinua sin disolvente; disolución de mesotriona procedente de planta de fabricación**

En este ejemplo, el procedimiento de cristalización semicontinuo se aplicó a una disolución de mesotriona obtenida de la planta de fabricación. El producto cristalizado consistió en cristales de Forma 1.

15 Se obtuvo una disolución de mesotriona de la planta de fabricación. La muestra se recogió aguas arriba del cristalizador de la planta. El pH de la muestra se ajustó a 9 añadiendo una cantidad apropiada de una disolución de NaOH al 25%. Esta disolución fue la alimentación para el cristalizador semicontinuo. De forma separada, se preparó una suspensión de siembra de mesotriona añadiendo 8 g de cristales de mesotriona al reactor de cristalización junto con 100 g de agua. La temperatura del cristalizador se controló a 40°C. El pH en el cristalizador se controló automáticamente a un punto fijo de 2,9 mediante adición de HCl al 10%. La disolución de alimentación que contiene la mesotriona disuelta se bombeó al reactor a una velocidad de aproximadamente 1,7 ml/min. Cuando el volumen de líquido en el reactor alcanzó un nivel de aproximadamente 325 ml, se eliminó una cantidad apropiada de suspensión para reducir el nivel de líquido en el cristalizador hasta 100 ml. Esta operación se repitió hasta que hubo cristalizado un volumen total de 2400 ml de disolución de alimentación. Las muestras sólidas de las diversas muestras de suspensión que se habían recogido del cristalizador se analizaron para determinar la morfología cristalina. El análisis de los sólidos indicó que fueron cristales de Forma 1.

20

25

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un procedimiento para controlar selectivamente la cristalización del polimorfo de Forma 1 termodinámicamente estable de mesotriona a partir de una disolución acuosa de mesotriona, comprendiendo dicho procedimiento usar un procedimiento de cristalización semicontinuo o continuo, en el que la disolución acuosa de mesotriona se introduce en un cristalizador que contiene una suspensión acuosa que contiene al menos 5% en peso de cristales de siembra de mesotriona, en el que al menos 80% en peso de los cristales de mesotriona en la suspensión acuosa son de la Forma 1, de una manera semicontinua o continua; y mantener el pH en el cristalizador a  $\text{pH} \leq 4,0$ , en el que finalmente se obtiene dicha mesotriona de Forma 1.
- 10 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el pH de la disolución de mesotriona se incrementa hasta un pH de  $> 7$  antes de la adición al cristalizador.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que al menos 95% en peso de los cristales de mesotriona en la suspensión acuosa son de Forma 1.
4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el pH en el cristalizador se mantiene mediante la adición de ácido a la disolución de mesotriona.
- 15 5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho procedimiento de cristalización se lleva a cabo a una temperatura de  $\geq 25^{\circ}\text{C}$ .
6. Un procedimiento según la reivindicación 1, siendo dicho procedimiento un procedimiento de cristalización semicontinuo que comprende:
- 20 a) cargar inicialmente un cristalizador con una suspensión acuosa que contiene al menos 5% en peso de cristales de mesotriona, en el que al menos 80% en peso de los cristales de mesotriona presentes en la suspensión son de Forma 1;
- b) alimentar una disolución de mesotriona a un pH mayor que 7 al cristalizador a una velocidad controlada mientras se mantiene el pH en el cristalizador entre 2,5 y 4,0 mediante adición de un ácido;
- 25 c) detener la alimentación de la disolución de mesotriona cuando el nivel en el cristalizador alcanza un límite superior;
- d) eliminar la suspensión de mesotriona del cristalizador hasta que el volumen alcanza un límite inferior de la capacidad del cristalizador; y opcionalmente
- e) reiniciar la alimentación de disolución de mesotriona de b).
- 30 7. El procedimiento semicontinuo de la reivindicación 6, en el que el cristalizador se carga con una suspensión acuosa en una cantidad de al menos 10% en volumen de la capacidad del cristalizador.
8. Un procedimiento según la reivindicación 1, siendo dicho procedimiento un procedimiento de cristalización continuo que comprende:
- 35 a) cargar inicialmente un cristalizador con una suspensión acuosa que contiene al menos 5% en peso de cristales de mesotriona, en el que al menos 80% en peso de los cristales de mesotriona presentes en la suspensión son de Forma 1;
- b) alimentar una disolución de mesotriona a un pH mayor que 7 al cristalizador a una velocidad controlada mientras se mantiene el pH en el cristalizador entre 2,5 y 4,0 mediante adición de un ácido; y
- c) mantener el volumen del cristalizador a un nivel constante eliminando continuamente una cantidad apropiada de suspensión.

40

FIGURA 1

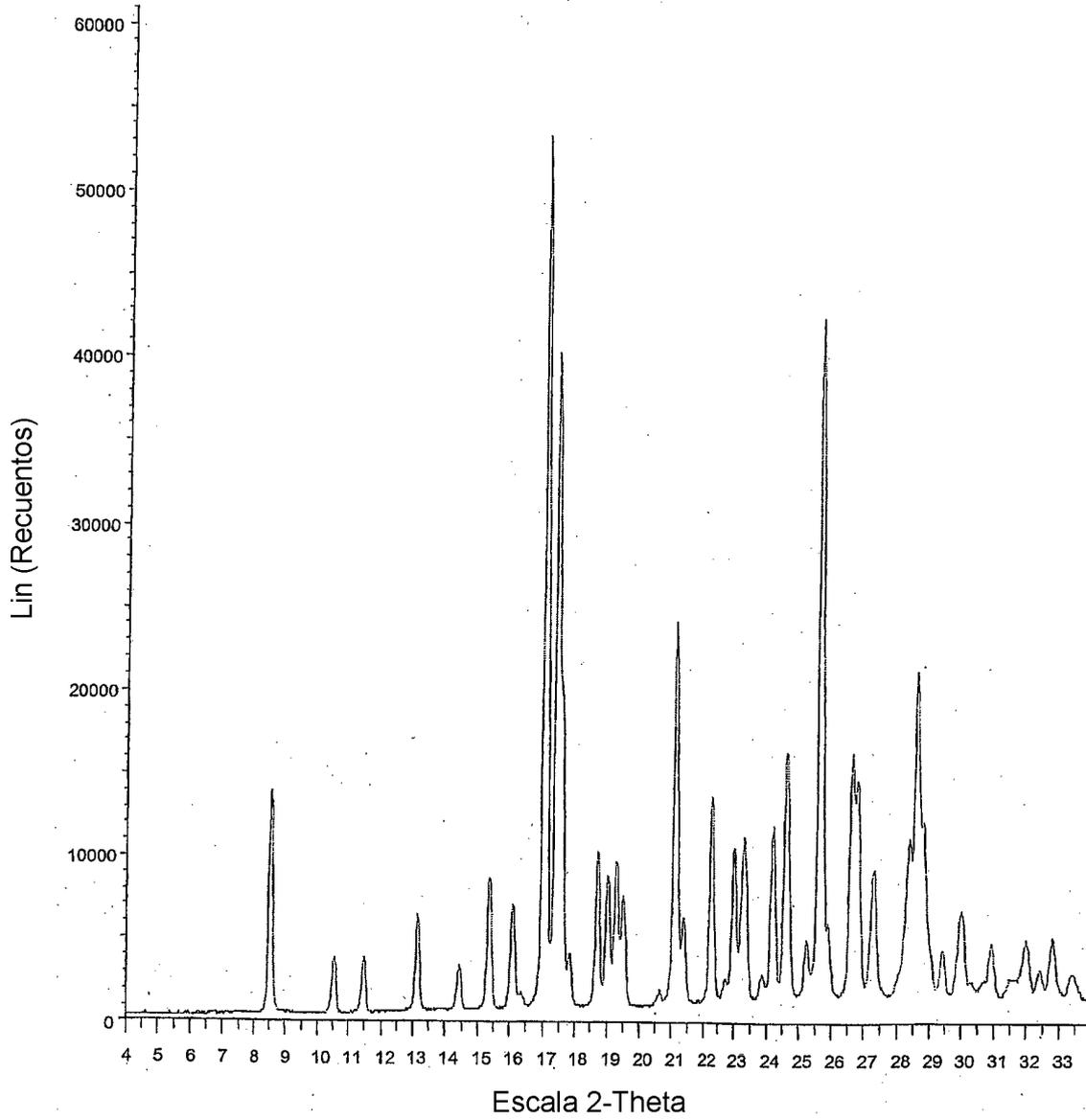


FIGURA 2

