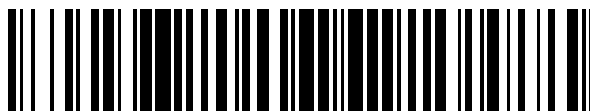


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 778**

51 Int. Cl.:

C07C 315/06 (2006.01)

C07C 317/24 (2006.01)

C07C 315/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2004 E 04765733 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 1682497**

54 Título: **Procedimiento para purificar mesotriona**

30 Prioridad:

02.10.2003 GB 0323090

01.07.2004 GB 0414816

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

15.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WICHERT, JULIE MARIE;
BENKE, ALAN HENRY y
GUIDETTI-GREPT, REGINE LAURE**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 559 778 T3

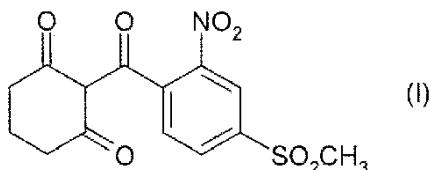
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

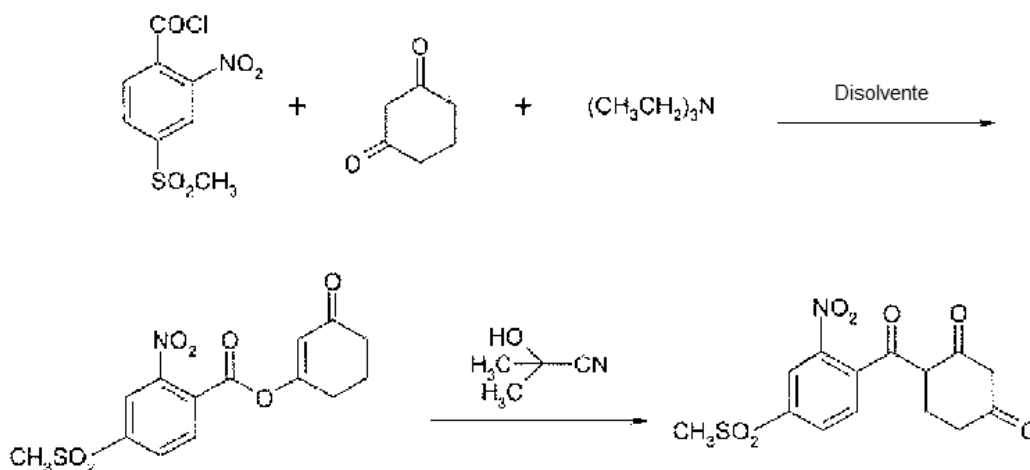
Procedimiento para purificar mesotriona

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para reducir el nivel de impurezas en una muestra de mesotriona.

- 5 Mesotriona (2-(2'-nitro-4'-metilsulfonyl benzoyl)-1,3-ciclohexanodiona) es un herbicida selectivo del maíz y tiene la estructura de fórmula (I)



- 10 Mesotriona se prepara haciendo reaccionar cloruro de 2-nitro-4-metilsulfonyl benzoilo con ciclohexanodiona para dar el éster enólico, seguido por una reacción de transposición para dar mesotriona, tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción:



- 15 Cloruro de 2-nitro-4-metilsulfonyl benzoilo (NMSBC) se prepara a partir del correspondiente ácido 2-nitro-4-metilsulfonyl benzoico (NMSBA), que a su vez se prepara por oxidación de 2-nitro-4-metilsulfonyl tolueno (NMST). Más detalles sobre la vía de preparación pueden encontrarse en el documento US 4695673. Procedimientos para la preparación de compuestos 1,3-dicarbonilo cíclicos acilados se describen también en el documento US 6218579.

- 20 Sin embargo, los autores de la invención han encontrado que este procedimiento resulta generalmente en un nivel no deseable de impurezas que están presentes en el producto de mesotriona final. Un método que han encontrado para reducir las impurezas es someter el NMSBA a un proceso de purificación antes de la conversión en NMSBC, tal como se describe con más detalle en el documento WO02/076934. Sin embargo, la purificación del NMSBA no siempre garantiza que el producto final esté libre de, o tenga niveles suficientemente bajos de estas impurezas.

Es por tanto un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento mejorado para reducir el nivel de impurezas en una muestra de mesotriona.

- 25 Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento para reducir los niveles de impurezas en una muestra de mesotriona, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- (i) formar una disolución de enolato de mesotriona en un disolvente acuoso,
- (ii) llevar a cabo una purificación por adsorción de carbono en dicha disolución de enolato, y
- (iii) cristalizar la mesotriona purificada a partir de la disolución.

Opcionalmente, el procedimiento puede comprender, además, una etapa de destilación, que se lleva a cabo

adecuadamente antes de formar el enolato de mesotrióna. Generalmente, la etapa de destilación se utilizará solamente, aunque no necesariamente, si el producto de mesotrióna no ha sido aislado después de su preparación.

5 La disolución de enolato se puede formar por la adición de una base apropiada, por ejemplo NaOH, KOH, NH₄OH, piridina o trietilamina; de manera adecuada, el enolato se forma mediante la adición de NaOH o KOH. De manera adecuada, el disolvente acuoso es agua, aunque en algunos casos se puede requerir un disolvente adicional, por ejemplo acetonitrilo, metanol, etanol, acetona, dimetilformamida etc., para asegurar la disolución completa del enolato de mesotrióna. La disolución de enolato de mesotrióna se forma adecuadamente a un pH de 6-13.

Los procesos de purificación se pueden seleccionar de lo siguiente:

- 10 (a) filtración,
 (b) adsorción con un sorbente adecuado, tal como carbono, arcilla etc.,
 (c) extracción con un disolvente orgánico, o
 (d) decantación.

15 Puede llevarse a cabo cualquier número de los procesos de purificación y éstos pueden realizarse en cualquier orden. De manera adecuada, se llevan a cabo al menos dos procesos de purificación y preferiblemente al menos tres. Los procesos de purificación se describirán ahora con más detalle.

La filtración se lleva a cabo para separar cualesquiera impurezas insolubles que permanezcan en la disolución de enolato de mesotrióna. La filtración puede llevarse a cabo por cualquier método adecuado conocido en la técnica para una persona experta.

20 El tratamiento de adsorción adsorbe impurezas de la disolución de enolato de mesotrióna. Una disolución de enolato de mesotrióna de adecuadamente 1-30%, y preferiblemente 8-11% se pone en contacto con carbono de una manera discontinua o continua durante un período de varias horas. La concentración de la disolución de adsorbente con relación a la concentración de mesotrióna en el enolato es adecuadamente 2-40%, y preferiblemente 10-20%. El pH para el tratamiento de adsorción está adecuadamente entre pH 5 y 13, y preferiblemente entre pH 9 y 11.

25 La extracción con un disolvente orgánico se lleva a cabo para separar cualesquiera impurezas que son solubles en la fase orgánica, pero insolubles en la fase acuosa. Un disolvente orgánico se añade a la disolución acuosa de enolato de mesotrióna y algunas impurezas se disolverán preferiblemente en la fase orgánica que se separa entonces y se desecha. La disolución acuosa de enolato de mesotrióna puede ser 'lavada' un cierto número de veces con disolvente orgánico, tal como una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, etc., o se pone continuamente en contacto en una columna de corriente del contador. Es poco probable que se requieran más de cuatro 'lavados', ya que es probable que todas las impurezas solubles en el disolvente orgánico hayan sido separadas después de este número de 'lavados'. Disolventes orgánicos adecuados serán conocidos por los expertos en la técnica, pero pueden incluir benzonitrilo, acetonitrilo/xileno, xileno, cloruro de metileno, MIBK, éter etílico, n-hexano y 1,2-dicloroetano.

30

35 La decantación se refiere simplemente a la separación de cualquier disolvente orgánico de la disolución. Es probable que el disolvente orgánico se mantenga con la disolución acuosa de enolato de mesotrióna si el producto de mesotrióna no ha sido aislado después de su preparación y ninguna etapa de destilación se lleva a cabo. La separación del disolvente orgánico separará cualesquiera impurezas solubles en el disolvente orgánico, pero insolubles en la disolución acuosa.

40 La etapa de destilación opcional se lleva a cabo adecuadamente antes de formar la disolución de enolato de mesotrióna y separará cualquier disolvente orgánico que queda después de la reacción de condensación/transposición descrita anteriormente.

45 La etapa de cristalización puede llevarse a cabo por cualquier método conocido por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el procedimiento puede ser un método discontinuo, un método semi-continuo o un método de cristalización continua. La cristalización se efectúa adecuadamente mediante la reducción del pH de la disolución de enolato de mesotrióna, por ejemplo mediante la adición controlada de ácido tal como ácido clorhídrico. Se pueden utilizar cristales de siembra de mesotrióna para ayudar al proceso de cristalización. Opcionalmente, se puede añadir un disolvente soluble en agua, ya que la presencia de un disolvente soluble en agua tal como acetonitrilo ayuda en la reducción de la cantidad de impurezas presentes en este punto.

50 También se describe un procedimiento que comprende: una etapa de destilación; formación de una disolución de enolato de mesotrióna, preferiblemente el enolato de potasio; una o más etapas de purificación; y cristalización de mesotrióna.

También se describe un procedimiento que comprende: formación de una disolución de enolato de mesotrióna, preferiblemente el enolato de potasio; decantación, filtración y tratamiento de adsorción, llevados a cabo en cualquier orden (aunque preferiblemente el proceso de decantación se lleva a cabo primero); y cristalización de mesotrióna.

- 5 Al llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención, el nivel de impurezas en el producto final de mesotrióna se reduce a un nivel aceptable.

Una ventaja adicional del procedimiento de la presente invención es que se puede integrar en el procedimiento de fabricación de mesotrióna, eliminando así la necesidad de un aislamiento de mesotrióna bruta seguido por la purificación. También se describe un procedimiento integrado de fabricación/purificación para la mesotrióna, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

- 10 (i) hacer reaccionar ciclohexanodiona con cloruro de 2-nitro-4-metilsulfonil benzoilo (NMSBC) para formar un éster enólico, seguido de un proceso de transposición para dar mesotrióna;
- (ii) formación de enolato de mesotrióna en disolución acuosa;
- (iii) realización de uno o varios procesos de purificación, y
- 15 (iv) cristalizando de la mesotrióna purificada a partir de la disolución.

Opcionalmente, el procedimiento puede comprender, además, una etapa de destilación, que se lleva a cabo adecuadamente antes de formar el enolato de mesotrióna.

Opcionalmente, el NMSBC se somete primero a un tratamiento de purificación de carbono.

- 20 También se describe un procedimiento integrado de fabricación/purificación para mesotrióna, comprendiendo dicho procedimiento: hacer reaccionar ciclohexanodiona con cloruro de 2-nitro-4-metilsulfonil benzoilo (NMSBC) para formar un éster enólico, seguido de un proceso de transposición para dar mesotrióna; una etapa de destilación; formación de disolución de enolato de potasio de mesotrióna, una o más etapas de purificación; y cristalización de mesotrióna.

- 25 También se describe un procedimiento integrado de fabricación/purificación para mesotrióna, comprendiendo dicho procedimiento: hacer reaccionar ciclohexanodiona con cloruro de 2-nitro-4-metilsulfonil benzoilo (NMSBC) para formar un éster enólico, seguido de un proceso de transposición para dar mesotrióna; formación de disolución de enolato de mesotrióna, preferiblemente el enolato de potasio; decantación, filtración y tratamiento de adsorción, llevados a cabo en cualquier orden (aunque preferiblemente el proceso de decantación se lleva a cabo primero); y cristalización de mesotrióna.

- 30 Previamente, con el fin de intentar obtener un producto final de mesotrióna con un nivel aceptable de impurezas, era necesario someter el NMSBA bruto (preparado mediante oxidación de NMST) a un proceso de purificación tal como se describe en el documento WO02/076934. Sin embargo, tal como se mencionó anteriormente, esto no siempre da niveles de impurezas suficientemente bajos en el producto final de mesotrióna para que sea aceptable. Sorprendentemente, los autores de la invención han encontrado ahora que si se sigue el procedimiento de la invención, la purificación de NMSBA no es esencial, o a lo sumo sólo se requiere la purificación 'parcial' tal como una etapa, en oposición a las dos o tres descritas en el documento WO02/076934; es decir, se pueden obtener niveles aceptables de impurezas en el producto de mesotrióna final cuando se utiliza NMSBA menos purificado o incluso bruto. También se describe un procedimiento para preparar mesotrióna, comprendiendo dicho método:

- 40 (i) Oxidación de NMST para dar NMSBA bruto;
- (ii) conversión de NMSBA en NMSBC;
- (iii) reacción de ciclohexanodiona con cloruro de 2-nitro-4-metilsulfonil benzoilo (NMSBC) para formar un éster enólico, seguido de un proceso de transposición para dar mesotrióna;
- (iv) formación de enolato de mesotrióna en disolución acuosa;
- (v) realización de uno o varios procesos de purificación, y
- 45 (vi) cristalización de la mesotrióna purificada a partir de la disolución.

Opcionalmente, el procedimiento puede comprender, además, la purificación parcial de NMSBA bruto.

Opcionalmente, el procedimiento puede comprender, además, una etapa de destilación, que se lleva a cabo adecuadamente antes de formar el enolato de mesotrióna.

- 50 También se describe un procedimiento para preparar mesotrióna, comprendiendo dicho procedimiento: oxidación de NMST para dar NMSBA bruto; purificación parcial opcional de NMSBA bruto; conversión de NMSBA en NMSBC; reacción de ciclohexanodiona con cloruro de 2-nitro-4-metilsulfonil benzoilo (NMSBC) para formar un éster enólico, seguido de un proceso de transposición para dar mesotrióna; una etapa de destilación; formación de disolución de

enolato de mesotrióna, preferiblemente el enolato de potasio; una o más etapas de purificación; y cristalización de mesotrióna.

- 5 También se describe un procedimiento para preparar mesotrióna, comprendiendo dicho procedimiento: oxidación de NMST para dar NMSBA bruto; purificación parcial opcional de NMSBA bruto; conversión de NMSBA en NMSBC; reacción de ciclohexanodiona con cloruro de 2-nitro-4-metilsulfonil benzoilo (NMSBC) para formar un éster enólico, seguido de un proceso de transposición para dar mesotrióna; formación de una disolución de enolato de mesotrióna; decantación, filtración y tratamiento de adsorción llevados a cabo en cualquier orden; y cristalización de la mesotrióna.

La presente invención se describirá ahora adicionalmente a modo de ejemplo solamente.

10 Ejemplo 1

Este es un ejemplo del tratamiento de adsorción sólido (utilizando carbono como adsorbente) de mesotrióna previamente aislada que tenían altos niveles de impurezas. En estos ejemplos se utilizó la opción de purificación adicional de pre-filtración.

Tabla 1				
Ejemplo N°	Tratamiento	Contenido Original en Impurezas (PPM)	Contenido en Impurezas después de Tratamiento (PPM)	% de Reducción en el Contenido de Impurezas
1A	Mesotrióna ya aislada se disolvió en una disolución de enolato al 10 % a pH 9,5 con KOH. La mezcla se pre-filtró y se puso en contacto con 15% de carbono durante 2,5 horas antes de ser filtrada y cristalizada por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	7900	2800	65 %
1B	Mesotrióna ya aislada se disolvió en una disolución de enolato al 10 % a pH 9,5 con KOH. La mezcla se pre-filtró y se puso en contacto con 15% de carbono durante 2,5 horas antes de ser filtrada y cristalizada por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	7400	4500	39 %
1C	Mesotrióna ya aislada se disolvió en una disolución de enolato al 10 % a pH 9,5 con NaOH/acetonitrilo. El enolato se pre-filtró y se puso en contacto con 15% de carbono durante 2,5 horas antes de ser filtrado y cristalizado por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	7400	2300	69 %
1D	Mesotrióna ya aislada se disolvió en una disolución de enolato al 10 % a pH 9,5 con NaOH/acetonitrilo. El enolato se pre-filtró y se trató con carbono por tandas con 9% de carbono durante 3 horas. El carbono se filtró y el enolato se cristalizó en un reactor continuo siguiendo procesos estándares de laboratorio.	8800	1900	78 %
1E	Mesotrióna ya aislada se disolvió en una disolución de enolato al 10 % a pH 9,5 con trietilamina. El enolato se pre-filtró y se trató con carbono por tandas con 9% de carbono durante 3 horas. El carbono se filtró y el enolato se cristalizó en un reactor continuo siguiendo procesos estándares de laboratorio.	8800	3100	65 %
1F	Mesotrióna ya aislada se disolvió en una disolución de enolato al 10 % a pH 9,5 con NaOH/acetonitrilo. La mezcla se pre-filtró y se puso en contacto con	7900	4600	42 %

Tabla 1				
Ejemplo N°	Tratamiento	Contenido Original en Impurezas (PPM)	Contenido en Impurezas después de Tratamiento (PPM)	% de Reducción en el Contenido en Impurezas
	15% de carbono durante 2,5 horas antes de ser filtrado y cristalizado por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.			
1G	Mesotriona ya aislada se disolvió en una disolución de enolato al 10 % a pH 9,5 con NaOH. La mezcla se pre-filtró y se puso en contacto con 15% de carbono durante 2,5 horas antes de ser filtrada y cristalizada por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	7400	4600	38 %

Ejemplo 2

Este es un ejemplo de un tratamiento de extracción con disolvente de mesotriona previamente aislada que tenían altos niveles de impurezas.

Tabla 2				
Ejemplo N°	Tratamiento	Contenido Original en Impurezas (PPM)	Contenido en Impurezas después de Tratamiento (PPM)	% de Reducción en el Contenido en Impurezas
2A	Mesotriona ya aislada se disolvió en una disolución de enolato al 10 % a pH 12,5 con KOH. La mezcla se puso en contacto con 1,2-dicloroetano, el 1,2-dicloroetano se extrajo y la capa acuosa remanente se cristalizó por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	8000	4100	49 %
2B	Mesotriona ya aislada se disolvió en una disolución de enolato al 10 % a pH 12,5 con KOH. La mezcla se puso en contacto con benzonitrilo, el benzonitrilo se extrajo y la capa acuosa remanente se cristalizó por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	8000	4300	46 %

5 Ejemplo 3

Este es un ejemplo de un tratamiento de adsorción integrado de enolato de mesotriona en proceso. NMSBA purificado mediante procesos estándares se utilizó como material de partida. La mezcla se destiló antes de los tratamientos con enolato y se incluyó el elemento de purificación de pre-filtración. Diferentes cargas de adsorbente se muestran en los ejemplos de esta tabla.

Tabla 3				
Ejemplo N°	Tratamiento	Contenido Original en Impurezas (PPM)	Contenido en Impurezas después de Tratamiento (PPM)	% de Reducción en el Contenido en Impurezas
3A	Mesotriona se preparó utilizando el proceso estándar a partir de NMSBA purificado por procesos estándares. Después de la destilación, se formó una disolución de enolato a pH 9,5 con KOH. La mezcla	13800	11100	20 %

ES 2 559 778 T3

Tabla 3				
Ejemplo N°	Tratamiento	Contenido Original en Impurezas (PPM)	Contenido en Impurezas después de Tratamiento (PPM)	% de Reducción en el Contenido de Impurezas
	se pre-filtró y se puso en contacto con 13% de carbono durante 2 horas antes de ser filtrada y cristalizada por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.			
3B	Mesotriona se preparó utilizando el proceso estándar a partir de NMSBA purificado por procesos estándares. Después de la destilación, se formó una disolución de enolato a pH 9,5 con KOH. La mezcla se pre-filtró y se puso en contacto con 27% de carbono durante 3,5 horas antes de ser filtrada y cristalizada por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	13800	5100	63 %
3C	Mesotriona se preparó utilizando el proceso estándar a partir de NMSBA purificado por procesos estándares. Después de la destilación, se formó una disolución de enolato a pH 9,5 con KOH. La mezcla se pre-filtró y se puso en contacto con 40% de carbono durante 2 horas antes de ser filtrada y cristalizada por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	13800	5700	59 %
3D	Mesotriona se preparó utilizando el proceso estándar a partir de NMSBA purificado por procesos estándares. Después de la destilación, se formó una disolución de enolato a pH 9,5 con KOH. La mezcla se pre-filtró y se puso en contacto con 53% de carbono durante 2 horas antes de ser filtrada y cristalizada por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	13800	5800	58 %
3E	Mesotriona se preparó utilizando el proceso estándar a partir de NMSBA purificado por procesos estándares. Después de la destilación, se formó una disolución de enolato a pH 9,5 con KOH. La mezcla se pre-filtró y se puso en contacto con 5% de carbono durante 2 horas antes de ser filtrada y cristalizada por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	17900	15900	11 %
3F	Mesotriona se preparó utilizando el proceso estándar a partir de NMSBA purificado por procesos estándares. Después de la destilación, se formó una disolución de enolato a pH 9,5 con KOH. La mezcla se pre-filtró y se puso en contacto con 10% de carbono durante 2 horas antes de ser filtrada y cristalizada por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	17900	15000	16 %
3G	Mesotriona se preparó utilizando el proceso estándar a partir de NMSBA purificado por procesos estándares. Después de la destilación, se formó una disolución de enolato a pH 9,5 con KOH. La mezcla se pre-filtró y se puso en contacto con 20% de carbono durante 2 horas antes de ser filtrada y	17900	12300	31 %

Tabla 3				
Ejemplo N°	Tratamiento	Contenido Original en Impurezas (PPM)	Contenido en Impurezas después de Tratamiento (PPM)	% de Reducción en el Contenido de Impurezas
	cristalizada por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.			

Ejemplo 4

Este es un ejemplo de un tratamiento de adsorción integrado de enolato de mesotriona en proceso. NMSBA purificado mediante procesos estándares se utilizó como material de partida. La mezcla se destiló antes del tratamiento con enolato y se incluyó el elemento de purificación de pre-filtración. Diferentes condiciones de filtración se utilizan en los ejemplos en esta tabla.

5

Tabla 4				
Ejemplo N°	Tratamiento	Contenido Original en Impurezas (PPM)	Contenido en Impurezas después de Tratamiento (PPM)	% de Reducción en el Contenido de Impurezas
4A	Mesotriona se preparó utilizando el proceso estándar a partir de NMSBA purificado por procesos estándares. Después de la destilación, se formó una disolución de enolato a pH 7 con KOH. La mezcla se pre-filtró y se puso en contacto con 10% de carbono durante 2 horas antes de ser filtrada y cristalizada por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	15800	7400	53 %
4B	Mesotriona se preparó utilizando el proceso estándar a partir de NMSBA purificado por procesos estándares. Después de la destilación, se formó una disolución de enolato a pH 7 con KOH. La mezcla se pre-filtró y se puso en contacto con 10% de carbono durante 2 horas antes de ser filtrada y cristalizada por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	15800	7700	51 %
4C	Mesotriona se preparó utilizando el proceso estándar a partir de NMSBA purificado por procesos estándares. Después de la destilación, se formó una disolución de enolato a pH 9,5 con KOH. La mezcla se pre-filtró y se puso en contacto con 10% de carbono durante 2 horas antes de ser filtrada y cristalizada por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	15800	10400	34 %
4D	Mesotriona se preparó utilizando el proceso estándar a partir de NMSBA purificado por procesos estándares. Después de la destilación, se formó una disolución de enolato a pH 9,5 con KOH. La mezcla se pre-filtró y se puso en contacto con 10% de carbono durante 2 horas antes de ser filtrada y cristalizada por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	15800	8600	46 %

Ejemplo 5

Este es un ejemplo de un tratamiento de extracción con disolvente integrado de enolato de mesotriona en proceso. NMSBA bruto se utilizó como material de partida. La mezcla se destiló antes del tratamiento con enolato.

Tabla 5				
Ejemplo N°	Tratamiento	Contenido Original en Impurezas (PPM)	Contenido en Impurezas después de Tratamiento (PPM)	% de Reducción en el Contenido en Impurezas
5A	Mesotriona se preparó utilizando el proceso estándar a partir de NMSBA bruto. Después de la destilación, se formó una disolución de enolato a pH 13 con KOH. La mezcla se puso en contacto con 1,2-dicloroetano, el 1,2-dicloroetano se extrajo y la capa acuosa remanente se cristalizó por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	11000	7800	29 %

Ejemplo 6

5 Este es un ejemplo de un tratamiento de adsorción integrado de enolato de mesotriona en proceso. NMSBA parcialmente purificado se utilizó como material de partida. La mezcla se destiló antes del tratamiento con enolato.

Tabla 6				
Ejemplo N°	Tratamiento	Contenido Original en Impurezas (PPM)	Contenido en Impurezas después de Tratamiento (PPM)	% de Reducción en el Contenido en Impurezas
6A	Mesotriona se preparó utilizando el proceso estándar a partir de NMSBA parcialmente purificado. Después de la destilación, se formó una disolución de enolato a pH 5 con NaOH y ACN. La mezcla se puso en contacto con 20% de carbono durante 2 horas antes de ser filtrada y cristalizada por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	13300	6300	53 %
6B	Mesotriona se preparó utilizando el proceso estándar a partir de NMSBA parcialmente purificado. Después de la destilación, se formó una disolución de enolato a pH 9 con NaOH y ACN. La mezcla se puso en contacto con 20% de carbono durante 2 horas antes de ser filtrada y cristalizada por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	8500	4900	42 %

Ejemplo 7

Este es un ejemplo de un tratamiento de adsorción en columna integrado de enolato de mesotriona en proceso. NMSBA bruto se utilizó como material de partida. La mezcla se destiló antes del tratamiento con enolato.

Tabla 7				
Ejemplo N°	Tratamiento	Contenido Original en Impurezas (PPM)	Contenido en Impurezas después de Tratamiento (PPM)	% de Reducción en el Contenido en Impurezas
7A	Mesotriona se preparó a partir de NMSBA bruto siguiendo procesos estándares de laboratorio. Después de la destilación, se formó una disolución de enolato a pH 9,5 con KOH. La mezcla se pre-filtró	11400	10500	8 %

Tabla 7				
Ejemplo N°	Tratamiento	Contenido Original en Impurezas (PPM)	Contenido en Impurezas después de Tratamiento (PPM)	% de Reducción en el Contenido en Impurezas
	y se envió a través de una columna de carbono, de modo que se utilizó 14,9% de carbono. Las muestras se cristalizaron por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.			
7B	Mesotriona se preparó a partir de NMSBA bruto siguiendo procesos estándares de laboratorio. Después de la destilación, se formó una disolución de enolato a pH 9,5 con KOH. La mezcla se pre-filtró y se envió a través de una columna de carbono, de modo que se utilizó 5,08% de carbono. Las muestras se cristalizaron por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	11400	10100	11 %
7C	Mesotriona se preparó a partir de NMSBA bruto siguiendo procesos estándares de laboratorio. Después de la destilación, se formó una disolución de enolato a pH 9,5 con KOH. La mezcla se pre-filtró y se envió a través de una columna de carbono, de modo que se utilizó 2,93% de carbono. Las muestras se cristalizaron por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	11400	6600	42 %

Ejemplo 8

Este es un ejemplo de un tratamiento de adsorción integrado de enolato de mesotriona en proceso. NMSBA purificado o bruto se utilizó como material de partida. La decantación de TEA se incluye como un elemento de purificación. La mezcla se destiló antes del tratamiento con enolato.

Tabla 8				
Ejemplo N°	Tratamiento	Contenido Original en Impurezas (PPM)	Contenido en Impurezas después de Tratamiento (PPM)	% de Reducción en el Contenido en Impurezas
8A	Mesotriona se preparó a partir de NMSBA bruto mediante el proceso estándar. Se formó una disolución de enolato a pH 13 con KOH. La TEA se decantó y el enolato se puso en contacto con 20% de carbono durante 2 horas a pH 9,5 antes de ser filtrado y cristalizado por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	11400	5600	51 %
8B	Mesotriona se preparó a partir de NMSBA bruto mediante el proceso estándar. Después de la destilación se formó una disolución de enolato a pH 13 con KOH. La TEA se decantó y el enolato se puso en contacto con 20% de carbono durante 2 horas a pH 9,5 antes de ser filtrado y cristalizado por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	20600	8900	57 %
8C	Mesotriona se preparó a partir de NMSBA bruto mediante el proceso estándar. Después de la destilación se formó una disolución de enolato a pH 13 con KOH. La TEA se decantó y el enolato se puso en contacto con 20% de carbono durante 2 horas a	15000	6300	58 %

Tabla 8				
Ejemplo N°	Tratamiento	Contenido Original en Impurezas (PPM)	Contenido en Impurezas después de Tratamiento (PPM)	% de Reducción en el Contenido en Impurezas
	pH 9,5 antes de ser filtrado y cristalizado por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.			
8D	Mesotriona se preparó a partir de NMSBA purificado mediante el proceso estándar. Se formó una disolución de enolato a pH 13 con KOH. La TEA se decantó y el enolato se puso en contacto con 20% de carbono durante 2 horas a pH 9,5 antes de ser filtrado y cristalizado por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	6300	3400	46 %
8E	Mesotriona se preparó a partir de NMSBA purificado mediante el proceso estándar. Se formó una disolución de enolato a pH 13 con KOH después de completarse la destilación del disolvente. La TEA se decantó y el enolato se puso en contacto con 20% de carbono durante 2 horas a pH 9,5 antes de ser filtrado y cristalizado por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	7300	2900	60 %
8F	Mesotriona se preparó a partir de NMSBA purificado mediante el proceso estándar. Se formó una disolución de enolato a pH 13 con KOH después de completarse la destilación del disolvente. La TEA se decantó y el enolato se puso en contacto con 20% de carbono durante 2 horas a pH 9,5 antes de ser filtrado y cristalizado por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	6600	3300	50 %

Ejemplo 9

Este es un ejemplo del efecto de la presencia de acetonitrilo durante la cristalización en el contenido de impurezas de mesotriona. Se realizó una purificación integrado la cual utilizaba los elementos de purificación de decantación de TEA y la presencia de acetonitrilo durante la cristalización. La mezcla se destiló antes del tratamiento con enolato. NMSBA bruto se utilizó como material de partida.

5

Tabla 9				
Ejemplo N°	Tratamiento	Contenido Original en Impurezas (PPM)	Contenido en Impurezas después de Tratamiento (PPM)	% de Reducción en el Contenido en Impurezas
9A	Mesotriona se preparó a partir de NMSBA bruto utilizando el proceso estándar. Después de la destilación del disolvente se preparó una disolución de enolato de potasio a pH 13 y la TEA se decantó. El enolato se cristalizó por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio, excepto que durante la cristalización estaba presente acetonitrilo.	21800	12800	41 %
9B	Mesotriona se preparó a partir de NMSBA bruto utilizando el proceso estándar. Después de la destilación del disolvente se preparó una disolución de enolato de potasio a pH 13 y la TEA se decantó. El enolato se cristalizó por tandas siguiendo	21800	12800	41 %

Tabla 9				
Ejemplo N°	Tratamiento	Contenido Original en Impurezas (PPM)	Contenido en Impurezas después de Tratamiento (PPM)	% de Reducción en el Contenido en Impurezas
	procesos estándares de laboratorio, excepto que durante la cristalización estaba presente acetónitrilo.			
9C	Mesotriona se preparó a partir de NMSBA bruto utilizando el proceso estándar. Después de la destilación del disolvente se preparó una disolución de enolato de potasio a pH 13 y la TEA se decantó. El enolato se cristalizó por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio, excepto que durante la cristalización estaba presente acetónitrilo.	30900	9000	71 %

Ejemplo 10

Este es un ejemplo del proceso integrado partiendo de NMSBA bruto, en el que una purificación parcial de NMSBA se incorpora directamente en el proceso. Los elementos de purificación de decantación y tratamiento de adsorción se utilizan en estos ejemplos.

Tabla 10				
Ejemplo N°	Tratamiento	Contenido Original en Impurezas (PPM)	Contenido en Impurezas después de Tratamiento (PPM)	% de Reducción en el Contenido en Impurezas
10A	Mesotriona se preparó a partir del proceso integrado, partiendo de NMSBA bruto en agua que estaba parcialmente purificada y se destiló para separar agua. Se añadió benzonitrilo para preparar una disolución de NMSBA y el agua remanente se destiló. Sales inorgánicas se filtraron del cloruro de ácido después de la separación de fosgeno en exceso. La C/R prosiguió por condiciones de reacción normales. Se formó una disolución de enolato a pH 13 con KOH. La TEA y benzonitrilo se decantaron y el enolato se puso en contacto con 20% de carbono durante 2 horas a pH 9,5 antes de ser filtrado y cristalizado por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	2900	2500	53 %
10B	Mesotriona se preparó a partir del proceso integrado, partiendo de NMSBA bruto en agua que estaba parcialmente purificada y se destiló para separar agua. Se añadió benzonitrilo para preparar una disolución de NMSBA y el agua remanente se destiló. Sales inorgánicas se filtraron del cloruro de ácido después de la separación de fosgeno en exceso. La C/R prosiguió por condiciones de reacción normales. Se formó una disolución de enolato a pH 13 con KOH. La TEA y benzonitrilo se decantaron y el enolato se puso en contacto con 20% de carbono durante 2 horas a pH 9,5 antes de ser filtrado y cristalizado por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	2900	1100	62 %
10C	Mesotriona se preparó a partir del proceso integrado,	2900	2100	28 %

Tabla 10				
Ejemplo N°	Tratamiento	Contenido Original en Impurezas (PPM)	Contenido en Impurezas después de Tratamiento (PPM)	% de Reducción en el Contenido en Impurezas
	partiendo de NMSBA bruto en agua que estaba parcialmente purificada y se destiló para separar agua. Se añadió benzonitrilo para preparar una disolución de NMSBA y el agua remanente se destiló. Sales inorgánicas se filtraron del cloruro de ácido después de la separación de fosgeno en exceso. La C/R prosiguió por condiciones de reacción normales. Se formó una disolución de enolato a pH 13 con KOH. La TEA y benzonitrilo se decantaron y el enolato se puso en contacto con 20% de carbono durante 2 horas a pH 9,5 antes de ser filtrado y cristalizado por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.			
10D	Mesotriona se preparó a partir del proceso integrado, partiendo de NMSBA bruto en agua que estaba parcialmente purificada y se destiló para separar agua. Se añadió benzonitrilo para preparar una disolución de NMSBA y el agua remanente se destiló. Sales inorgánicas se filtraron del cloruro de ácido después de la separación de fosgeno en exceso. La C/R prosiguió por condiciones de reacción normales. Se formó una disolución de enolato a pH 13 con KOH. La TEA y benzonitrilo se decantaron y el enolato se puso en contacto con 20% de carbono durante 2 horas a pH 9,5 antes de ser filtrado y cristalizado por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	2900	1600	45 %
10E	Mesotriona se preparó a partir del proceso integrado, partiendo de NMSBA bruto en agua que estaba parcialmente purificada y se destiló para separar agua. Se añadió benzonitrilo para preparar una disolución de NMSBA y el agua remanente se destiló. Sales inorgánicas se filtraron del cloruro de ácido después de la separación de fosgeno en exceso. La C/R prosiguió por condiciones de reacción normales. Se formó una disolución de enolato a pH 13 con KOH. La TEA y benzonitrilo se decantaron y el enolato se puso en contacto con 20% de carbono durante 2 horas a pH 9,5 antes de ser filtrado y cristalizado por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	2900	1900	34 %
10F	Mesotriona se preparó a partir del proceso integrado, partiendo de NMSBA bruto en agua que estaba parcialmente purificada y se destiló para separar agua a pH 0,8. Se añadió benzonitrilo para preparar una disolución de NMSBA al 20% y el agua remanente se destiló. Sales inorgánicas se filtraron del cloruro de ácido después de la separación de fosgeno en exceso. La C/R prosiguió por condiciones de reacción normales. Se formó una disolución de enolato a pH 13 con KOH. La TEA y benzonitrilo se decantaron y el enolato se puso en contacto con 20% de carbono durante 2 horas a pH 13 antes de ser filtrado y cristalizado por tandas siguiendo procesos	2900	1500	48 %

Tabla 10				
Ejemplo N°	Tratamiento	Contenido Original en Impurezas (PPM)	Contenido en Impurezas después de Tratamiento (PPM)	% de Reducción en el Contenido de Impurezas
	estándares de laboratorio.			
10G	Mesotriona se preparó a partir del proceso integrado, partiendo de NMSBA bruto en agua que estaba parcialmente purificada y se destiló para separar agua. Se añadió benzonitrilo para preparar una disolución de NMSBA y el agua remanente se destiló. Sales inorgánicas se filtraron del cloruro de ácido después de la separación de fosgeno en exceso. La C/R prosiguió por condiciones de reacción normales. Se formó una disolución de enolato a pH 13 con KOH. La TEA y benzonitrilo se decantaron y el enolato se puso en contacto con 20% de carbono durante 2 horas a pH 9,5 antes de ser filtrado y cristalizado por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	4900	3100	37 %
10H	Mesotriona se preparó a partir del proceso integrado, partiendo de NMSBA bruto en agua que estaba parcialmente purificada y se destiló para separar agua. Se añadió benzonitrilo para preparar una disolución de NMSBA y el agua remanente se destiló. Sales inorgánicas se filtraron del cloruro de ácido después de la separación de fosgeno en exceso. La C/R prosiguió por condiciones de reacción normales. Se formó una disolución de enolato a pH 13 con KOH. La TEA y benzonitrilo se decantaron y el enolato se puso en contacto con 20% de carbono durante 2 horas a pH 9,5 antes de ser filtrado y cristalizado por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	3200	2500	22 %
10I	Mesotriona se preparó a partir del proceso integrado, partiendo de NMSBA bruto en agua que estaba parcialmente purificada y se destiló para separar agua. Se añadió benzonitrilo para preparar una disolución de NMSBA y el agua remanente se destiló. Sales inorgánicas se filtraron del cloruro de ácido después de la separación de fosgeno en exceso. La C/R prosiguió por condiciones de reacción normales. Se formó una disolución de enolato a pH 13 con KOH. La TEA y benzonitrilo se decantaron y el enolato se puso en contacto con 20% de carbono durante 2 horas a pH 9,5 antes de ser filtrado y cristalizado por tandas siguiendo procesos estándares de laboratorio.	3200	2000	38 %

Ejemplo 11

Mesotriona previamente aislada, preparada a partir de NMSBA bruto, se disolvió mediante adición de hidróxido potásico diluido para formar una disolución al 9,1% p/p de enolato de potasio a pH 7, 9,5 y 11, respectivamente. La muy pequeña cantidad de sólido residual se separó por filtración.

5 Extracción

La disolución acuosa de enolato de potasio de mesotriona (183 g) se extrajo cuatro veces con disolvente (150 ml).

ES 2 559 778 T3

Las fases se separaron después de cada una de las extracciones y la fase de disolvente se desechó. Después de la cuarta extracción, la mesotriona se recuperó de la fase acuosa por cristalización continua de acuerdo con el proceso estándar. El análisis mostró una reducción de las impurezas (Tabla 11A). Las cifras entre paréntesis son el porcentaje de las impurezas remanentes después del tratamiento.

Tabla 11A				
Disolvente	Suma de impurezas en muestra de mesotriona (%)			
	Antes	Después de pH 7	Después de pH 9,5	Después de pH 11
MIBK	3,419	0,258 (7,55%)	1,305 (38,2%)	1,308 (38,3%)
Acetato de etilo	3,419	1,997 (58,4%)	1,941 (56,8%)	2,098 (61,4%)
Benzonitrilo	3,419	1,991 (58,2%)	1,018 (29,8%)	1,652 (48,3%)
2-etilhexanol	5,627	0,182 (3,2%)	1,361 (24,2%)	1,217 (21,6%)

5 Adsorción

La disolución acuosa de enolato de potasio de mesotriona (183 g) se agitó con 5 g de adsorbente a temperatura ambiente (~25°C) durante 30 minutos. El adsorbente se separó mediante filtración y la mesotriona se recuperó de la fase acuosa por cristalización continua de acuerdo con el proceso estándar. El análisis mostró una reducción de las impurezas (Tabla 11B). Las cifras entre paréntesis son el porcentaje de las impurezas remanentes después del tratamiento.

10

Tabla 11B				
Adsorbente	Suma de impurezas en muestra de mesotriona (%)			
	Antes	Después de pH 7	Después de pH 9,5	Después de pH 11
Ambersorb 348F	5,627	0,383 (6,81%)	0,680 (12,1%)	0,171 (3,04%)
Amberlite XAD4	5,627	0,892 (15,9%)	1,692 (30,1%)	
Amberlite XAD16	3,419	0,245 (7,17%)	0,063 (1,84%)	0,145 (4,24%)
Tamices moleculares 5A	5,627	1,414 (25,1%)		1,792 (31,8%)

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para reducir los niveles de impurezas indeseables en una muestra de mesotriona, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:
 - (i) formar una disolución de enolato de mesotriona en un disolvente acuoso,
 - (ii) llevar a cabo una purificación por adsorción de carbono en dicha disolución de enolato, y
 - (iii) cristalizar la mesotriona purificada a partir de la disolución.
- 5
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende, además, una etapa de destilación llevada a cabo antes de formar la disolución de enolato de mesotriona.
 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la disolución de enolato se forma mediante la adición de una base seleccionada del grupo que consiste en NaOH, KOH, NH₄OH, piridina y trietilamina.
- 10
4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente acuoso es agua.