

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 527**

51 Int. Cl.:

C07D 215/04 (2006.01)

C07D 215/10 (2006.01)

A01N 25/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2012 PCT/EP2012/072636**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2013 WO13072376**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2012 E 12784277 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2780323**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de un ácido quinolin-carboxílico**

30 Prioridad:

14.11.2011 GB 201119690

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2017

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**GOLLUT, JEAN-JACQUES ROGER y
GAYET, ARNAUD JEAN ALBERT**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 640 527 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 preparación de un ácido quinolin-carboxílico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un ácido quinolin-carboxílico (p. ej., ácido cloquintocet), más específicamente a un procedimiento para la preparación de un ácido quinolin-carboxílico (p. ej., ácido cloquintocet), mediante la hidrólisis de un éster del mismo, a una composición obten(ible) mediante este procedimiento, a un compuesto intermedio útil en un procedimiento de este tipo y a una forma sólida del ácido quinolin-carboxílico (p. ej., ácido cloquintocet), capaz de ser preparada mediante el procedimiento.

10

Antecedentes de la invención

Derivados de quinolina útiles para proteger a plantas cultivadas de la acción fitotóxica de herbicidas (es decir, útiles como «protectores») son conocidos, por ejemplo de los documentos EP-A-0 094 349, US-A-5 102 445 y US-A-5 441 922.

15

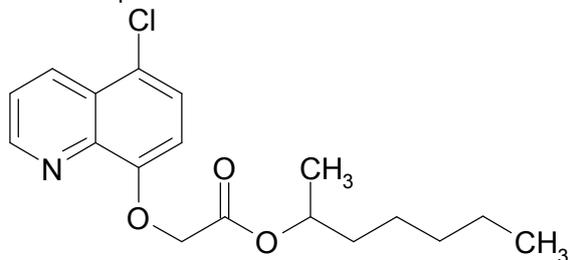
De acuerdo con el documento US-A-5 102 445, estos derivados de quinolina, en particular un (8-quinolinoxi)-acetato de alquilo o un 2-(8-quinolinoxi)-propionato de alquilo o un derivado sustituido en el anillo de cualquiera de éstos se puede preparar *inter alia* haciendo reaccionar 8-hidroxiquinolina o un derivado sustituido en el anillo del mismo con un derivado de ácido haloacético (tal como un haloacetato de alquilo, p. ej., un cloroacetato de alquilo) o un derivado de ácido 2-halo-propiónico (tal como un 2-halo-propionato de alquilo), p. ej., 2-bromo-propionato de metilo), típicamente en presencia de una base (p. ej., carbonato de potasio) en un disolvente inerte (p. ej., butan-2-ona) a temperatura elevada, preferiblemente en presencia de una cantidad catalítica de un yoduro de metal alcalino. Véanse las columnas 2, 17, 21, 22 y 23-24 (Ejemplo 1) en el documento US 5,102,445. Los rendimientos obtenidos no son a menudo muy satisfactorios, especialmente para la preparación a gran escala de esos compuestos. Además de ello, en ese proceso se pueden formar sub-productos indeseables, p. ej., alcoholes, que pueden reducir significativamente la calidad del producto.

20

25

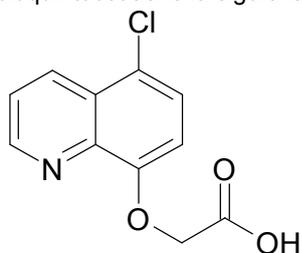
Cloquintocet-mexilo se utiliza comercialmente como un protector de herbicidas (específicamente los herbicidas contra hierbas clodinafop-propargilo o pinoxaden, o el herbicida pyroxsulam, o el herbicida flucarbazona o una sal (p. ej., sal sódica) del mismo) en cultivos de cereales de grano pequeño tal como trigo (véase, p. ej., The Pesticide Manual, 15ª edición, 2009, British Crop Production Council, entrada 174, páginas 226-227). Acelera el proceso de destoxificación de clodinafop propargilo en cereales, p. ej. trigo (Kreuz et al., *Z. Naturforsch.*, 1991, **46c**, págs. 901-905). El nombre químico de la IUPAC de cloquintocet-mexilo es (5-cloroquinolin-8-iloxi)acetato de 1-metilhexilo y su estructura química es:

35

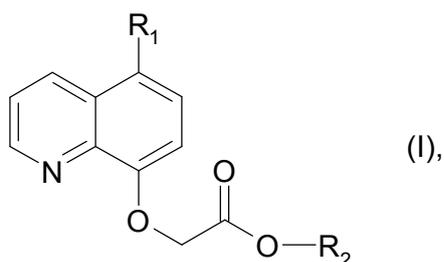


Se piensa también que el derivado de ácido libre (éster libre) de cloquintocet-mexilo, ácido (5-cloroquinolin-8-iloxi)acético ("ácido cloquintocet") es útil como un protector herbicida, p. ej., como un protector para clodinafop-propargilo, pinoxaden, flucarbazona o una sal (p. ej., sal sódica) del mismo o, en particular, pyroxsulam. El ácido cloquintocet tiene la siguiente estructura:

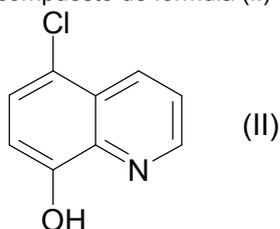
40



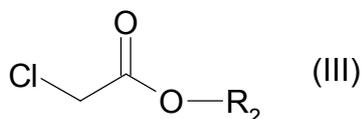
El documento WO 02/00625 A describe un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I)



en donde R₁ es hidrógeno o cloro, y R₂ es hidrógeno, alquilo C₁-C₈ o alquilo C₁-C₈ sustituido con alcoxi C₁-C₆ o con alqueniil C₃-C₆ oxi, procedimiento que comprende a) introducir la porción principal de la cantidad a reaccionar de un compuesto de fórmula (II)



5 en una mezcla de disolventes que comprende al menos un disolvente orgánico capaz de formar un azeótropo con agua, y al menos un disolvente aprótico-dipolar ; b) dosificar en una base fuerte acuosa (preferiblemente un hidróxido de metal alcalino, p. ej., NaOH o KOH, o un hidróxido de un metal alcalinotérreo) en una cantidad equivalente a esa porción principal de la cantidad total del compuesto de fórmula (II); c) añadir la porción restante de la cantidad a reaccionar del compuesto de fórmula (II); d) añadir una base débil (preferiblemente un carbonato de metal alcalino, p. ej., Na₂CO₃ o K₂CO₃, o un carbonato de metal alcalinotérreo) en una cantidad que sea al menos equivalente a esa porción restante; e) separar el agua de la mezcla de reacción mediante destilación azeotrópica ; f) añadir un compuesto de fórmula (III)



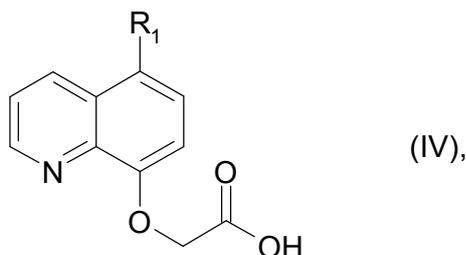
15 en donde R₂ es como se define para la fórmula (I); y g) aislar el compuesto resultante de fórmula (I) de la mezcla de reacción.

20 Este procedimiento del documento WO 02/00625 A es bueno, pero no es perfecto para la preparación de compuestos de fórmula (I), en donde R₂ es hidrógeno, dado que el material de partida ácido cloroacético (III, R₂ = H) forma una sal bajo las condiciones de reacción de carácter básico utilizadas.

25 El objetivo de la presente invención es, por consiguiente, proporcionar un procedimiento para la preparación de ácidos quinolin-carboxílicos no éster, específicamente ácido (5-cloroquinolin-8-iloxi)acético ("ácido cloquintocet" que sea útil como un protector herbicida) o ácido (quinolin-8-iloxi)acético, que se distinga por altos rendimientos y/o una buena calidad del producto y/o que evite una o más posibles desventajas de procedimientos alternativos.

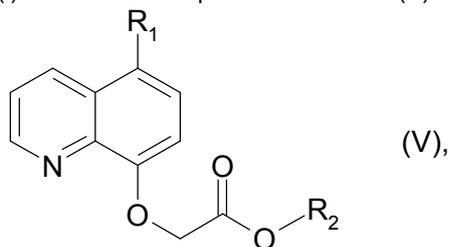
Sumario de la invención

30 De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para la preparación de un ácido carboxílico de fórmula (IV)



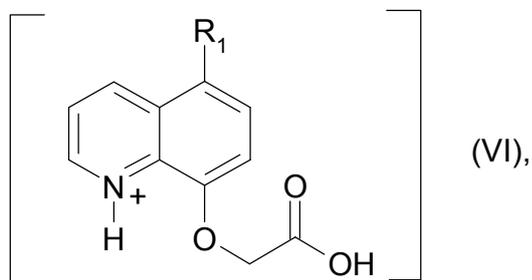
35 en donde R₁ es hidrógeno o cloro, que comprende las etapas de:

(i) someter un compuesto de fórmula (V)



5 en donde: R_1 es como se define arriba y R_2 es alquilo C_1-C_{18} ; alcoxi C_1-C_6 alquil C_1-C_8 ; o fenilo o bencilo, en donde el fenilo o bencilo está opcionalmente sustituido en el anillo por 1, 2 o 3 de independientemente fluoro, cloro, alquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , fluoroalquilo C_1 o fluoroalcoxi C_1

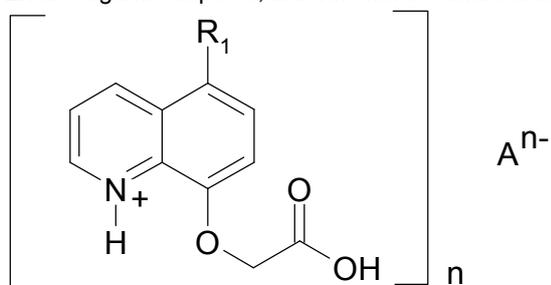
10 a hidrólisis bajo condiciones de carácter ácido, para dar una disolución de una sal de quinolinio, cuyo átomo de carbono es de fórmula (VI)



en donde R_1 es como se define arriba; y

15 (ii) añadir una base a la disolución obtenida en la etapa (i) para dar el ácido carboxílico libre (IV).

En un segundo aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula



20 en donde n es 1, 2 o 3, R_1 es como se define en esta memoria, y A^{n-} es un anión n -valente. Éste se puede utilizar como un compuesto intermedio en un procedimiento para la preparación del compuesto (IV)

En un tercer aspecto, la invención se refiere a ácido carboxílico (IV) (preferiblemente en partículas) que tiene una distribución específica del tamaño de partículas.

25 Sumario de las Figuras

La Figura 1 es un histograma que muestra la distribución del tamaño de partículas de ácido cloquintocet obtenido mediante un procedimiento de acuerdo con la invención.

30 Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas

Alquilo, o un derivado de alquilo (p. ej., alcoxi, alcoxialquil-, et al.) incluye versiones de cadena ramificada o lineal de alquilo o el derivado del mismo

35 fluoroalquilo C_1 puede ser CF_3 , CHF_2 o CH_2F . fluoroalcoxi C_1 puede ser CF_3O , CHF_2O o CH_2FO .

Se prefiere firmemente que R_1 sea cloro.

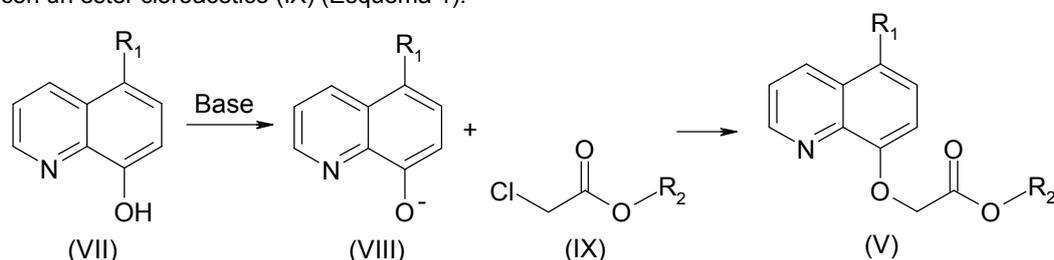
Preferiblemente, R_2 es alquilo C_1 - C_{18} de cadena ramificada o lineal, o alcoxi C_1 - C_6 alquil C_1 - C_8 - de cadena ramificada o lineal.

Más preferiblemente, R_2 es alquilo C_1 - C_{10} de cadena lineal o alquilo C_3 - C_{10} ramificado no terciario (p. ej. alquilo C_1 - C_8 de cadena lineal o alquilo C_3 - C_8 ramificado no terciario; aún más preferiblemente, alquilo C_1 - C_{10} de cadena lineal o $-CH(Me)$ alquilo C_1 - C_8 (p. ej. alquilo C_1 - C_8 de cadena lineal o $-CH(Me)$ alquilo C_1 - C_6); tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, isobutilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, n-heptilo, 1-metilhexilo, n-octilo o 1-metilheptilo. De manera especialmente preferida, R_2 es metilo, etilo o 1-metilhexilo.

Lo más preferiblemente, R_2 es 1-metilhexilo.

El compuesto (V) se puede obtener utilizando cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, los procedimientos utilizados en los documentos WO02/00625A (p. ej., tal como se describe antes en esta memoria), US-A-5 102 445 y US-A-5 441 922 se pueden emplear para preparar el compuesto (V).

En una realización preferida, el compuesto (V) se prepara por desprotonación de una 8-hidroxiquinolina (VII) con base (de manera adecuada, hidróxido de sodio/carbonato de potasio en N-metilpirrolidona) y reacción de anión (VIII) con un éster cloroacético (IX) (Esquema 1):



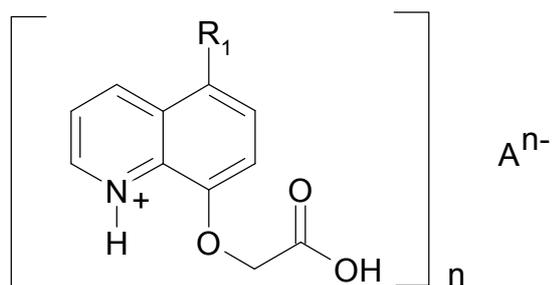
Esquema 1

En el procedimiento para la preparación del ácido carboxílico de fórmula (IV) la etapa de hidrólisis con ácido (i) se lleva a cabo preferiblemente bajo condiciones acuosas. Opcionalmente, puede estar presente un co-disolvente, preferiblemente un co-disolvente acuoso miscible en agua tal como un alcohol C_1 - C_6 (p. ej., alcohol C_1 - C_4 o C_1 - C_3 tal como metanol, etanol, n-propanol y/o isopropanol), dimetilsulfóxido, dimetilformamida o N-metilpirrolidona.

Preferiblemente, el ácido para uso en la etapa de hidrólisis (i) es un ácido orgánico o mineral, preferiblemente un ácido mineral. Preferiblemente, el ácido (p. ej., para uso en la etapa de hidrólisis (i)) tiene un pK_a menor que 4, más preferiblemente menor que 1. Ácidos minerales preferidos se seleccionan del grupo que consiste en ácido fosfórico, nítrico, sulfúrico, hidrohálico (p. Ej. clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico) y ácido perclórico, y más preferiblemente se seleccionan del grupo que consiste en ácido fosfórico, nítrico, sulfúrico, clorhídrico y perclórico; lo más preferiblemente, ácido clorhídrico. Ácidos orgánicos preferidos se seleccionan del grupo que consiste en ácidos arilsulfónicos, ácidos alquilsulfónicos, ácidos fluoroalquilsulfónicos y ácidos fluoroalquilcarboxílicos, más preferiblemente ácido p-toluenosulfónico, un ácido monobromobenzenosulfónico (p. ej., ácido 4-bromobenzenosulfónico), ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido difluoroacético.

La persona experta apreciará que la sal de quinolinio, cuyo catión es de fórmula (VI), p. ej., en la etapa de hidrólisis (i), tendrá un anión compensatoria tal como A^{n-} que es un anión n-valente. La naturaleza de anión A^{n-} dependerá en general de la naturaleza del ácido utilizado en la etapa de hidrólisis (i) y, en general, comprenderá el o los aniones desprotonados del o de los ácidos utilizados en la etapa de hidrólisis (i). En particular, el anión A^{n-} puede ser PO_4^{3-} , NO_3^- , SO_4^{2-} , perclorato $^-$, haluro $^-$ (el haluro $^-$ puede ser, p. ej., Br^- , I^- , y/o Cl^-), p-toluenosulfonato, un monobromobenzenosulfonato (p. ej., 4-bromobenzenosulfonato), metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, trifluoroacetato y/o difluoroacetato. Preferiblemente, el anión A^{n-} es PO_4^{3-} , NO_3^- , SO_4^{2-} y/o Cl^- , o lo más preferiblemente Cl^- (anión cloruro) (p. ej., con hidrólisis mediada por HCl).

Por lo tanto, preferiblemente la sal quinolinio cuyo catión es de fórmula (VI), p. ej., en la etapa de hidrólisis (i), es un compuesto de la fórmula



en donde n es 1, 2 o 3, R₁ es como se define en esta memoria, y Aⁿ⁻ es un anión n-valente. Preferiblemente, Aⁿ⁻ es PO₄³⁻, NO₃⁻, SO₄²⁻, perclorato⁻, haluro^u (el haluro⁻ puede ser, p. ej., Br⁻, I⁻ y/o Cl⁻), p-toluenosulfonato, un monobromobenzenosulfonato (p. ej., 4-bromobenzenosulfonato), metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, trifluoroacetato y/o difluoroacetato. Más preferiblemente, Aⁿ⁻ es PO₄³⁻, NO₃⁻, SO₄²⁻ y/o Cl⁻. (El compuesto sal de quinolinio que tiene la fórmula arriba mostrada forma también un segundo aspecto independiente de la invención.)

En el primer aspecto de la invención, preferiblemente la concentración del ácido oscila entre 0.01 M y 10 M, más preferiblemente entre 0.1 M y 5 M, aún más preferiblemente entre 0.5 M y 2 M.

En el primer aspecto de la invención, preferiblemente la concentración del éster (V) oscila entre 0.01 M y 10 M, más preferiblemente entre 0.1 M y 5 M, aún más preferiblemente entre 0.5 M y 2 M.

La reacción, en particular en la etapa de hidrólisis (i), se realiza típicamente a una temperatura adecuada para conseguir una velocidad de la reacción aceptable. Temperaturas adecuadas oscilan entre 10 y 200°C, preferiblemente entre 20 y 150°C, más preferiblemente entre 50 y 120°C, aún más preferiblemente entre 75 y 110°C, o de 85 a 105°C, todavía más de preferencia aproximadamente 100°C. Lo más preferiblemente, la reacción se realiza a la temperatura de reflujo del disolvente.

Opcional y preferiblemente, R₂OH (un alcohol que se produce como un sub-producto en la etapa de hidrólisis (i)) se separa continuamente de la mezcla de reacción durante el curso de la reacción. A este respecto son de utilidad varios métodos, típicamente el secuestro del alcohol con tamices moleculares, destilación (p. ej., destilación azeotrópica) o arrastre físico, prefiriéndose la destilación (p. ej., destilación azeotrópica) o el arrastre físico.

Durante la etapa de hidrólisis (i), la mezcla de reacción se puede someter a agitación, tal como por agitación mecánica. Adicionalmente, la mezcla se puede proteger de la atmósfera por medio de una manta de un gas inerte tal como nitrógeno, argón o dióxido de carbono.

A la conclusión de la etapa de hidrólisis (i), se obtiene una disolución de la sal de quinolinio, cuyo catión es de fórmula (VI). Preferiblemente, con el fin de mantener a esta sal (VI) en disolución, la temperatura se mantiene por encima de la temperatura ambiente tal como por encima de 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 °C.

El producto (IV) deseado se libera de la disolución de sal (VI) mediante la adición de una base (etapa (ii)). Bases adecuadas incluyen bases inorgánicas, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en amoníaco, hidróxidos de metales, carbonatos de metales, bicarbonatos de metales y óxidos de metales, y bases orgánicas, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en mono-, di- o tri-alquilaminas o derivados de piridina. Preferiblemente, la base comprende (o, alternativamente, consiste esencialmente en) un hidróxido o carbonato de metal del grupo (I) o grupo (II), más preferiblemente un hidróxido del grupo (I), aún más preferiblemente hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, p. ej., hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Hidróxido de sodio es la base más preferida.

Preferiblemente, la base se proporciona en forma de una disolución acuosa; más preferiblemente hidróxido de litio acuoso, hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de potasio acuoso, más preferiblemente hidróxido de sodio acuoso. La concentración de la base es típicamente de 0.01 M a 13 M, preferiblemente de 0.1 M a 10 M, preferiblemente de 0.1 M a 5 M, más preferiblemente 0.5 M a 1 M.

El ácido carboxílico (IV) deseado precipita de la mezcla de reacción a medida que se añade la base. Preferiblemente, la base se añade a lo largo de un periodo de entre 15 y 480 minutos. Más preferiblemente, la base se añade a lo largo de un periodo de entre 30 y 240 minutos. Aún más preferiblemente, la base se añade a lo largo de un periodo de entre 60 y 180 minutos. Lo más preferiblemente, la base se añade a lo largo de un periodo de aproximadamente 120 minutos. Esto asegura que el ácido precipitado tenga la forma física y, en particular, una distribución del tamaño de partículas apropiada para los subsiguientes usos de (IV), a saber la formulación en forma de un protector herbicida o como un material de partida en subsiguientes transformaciones.

Preferiblemente, durante la adición de la base, una disolución de la sal quinolinio cuyo catión es de fórmula (VI) obtenido en la etapa (i) se mantiene a una temperatura suficiente para prevenir la precipitación de (VI),

preferiblemente por encima de la temperatura ambiente, en particular por encima de 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 °C Si la base está en forma de disolución, ésta puede estar a una temperatura elevada tal como por encima de 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90 °C, sin embargo, también es posible añadir base a temperatura ambiente (p. ej., aprox. 18 – 22 °C).

5 De acuerdo con una realización muy preferida de la invención, se ha encontrado que, con el fin de obtener un rendimiento óptimo de (IV), así como para asegurar una buena pureza del producto, es importante controlar el pH, p. ej., de la disolución o mezcla de reacción durante la adición de la base en la etapa (ii).

10 Preferiblemente, el pH al término de la etapa de adición de la base (ii) está en el intervalo de 1.8 a 3.8. Es decir, en el procedimiento, preferiblemente la base en la etapa (ii) se añade hasta que se consiga un pH en el intervalo de 1.8 a 3.8. Más preferiblemente, el pH al término de la etapa de adición de la base (ii) está en el intervalo de 2.3 a 3.3. Aún más preferiblemente, el pH está en el intervalo de 2.5 a 3.1. Aún más preferiblemente, el pH está en el intervalo de 2.7 a 2.9. Lo más preferiblemente, el pH es de aproximadamente 2.8.

15 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición que consiste esencialmente en ácido carboxílico (IV) junto con cantidades traza de la sal sódica de (IV), la sal hidrocloreto de (IV), 8-hidroxiquinolina (VII), cloruro de potasio y cloruro sódico.

20 En el primer aspecto de la invención, la disolución de sal quinolinio, cuyo catión es de fórmula (VI), se puede agitar durante la adición de la base tal como mediante agitación mecánica. Además, la disolución de (VI) se puede proteger de la atmósfera mediante el uso de una manta de un gas inerte tal como nitrógeno, argón o dióxido de carbono.

25 Opcional y preferiblemente, después de completarse la adición de la base a la disolución de (VI), se deja enfriar la suspensión de ácido carboxílico (IV).

30 Después de la adición de la base y de la precipitación de ácido carboxílico (IV), el ácido carboxílico (IV) se puede recuperar (p. ej., aislar) de la mezcla de reacción. La recuperación (p. ej., aislamiento) se puede efectuar convenientemente mediante filtración. Alternativamente, la suspensión de ácido carboxílico (IV) se puede utilizar directamente en las subsiguientes etapas del procedimiento, o se puede formular directamente en un producto de protección de plantas.

35 El ácido carboxílico (IV) se puede purificar por cualesquiera medios convencionales. Pueden estar implicadas etapas de secado, lavado, trituración o recristalización, o cualquier combinación de las mismas. Sin embargo, una de las ventajas del procedimiento de la presente invención es que el ácido (IV) se obtiene en un alto grado de pureza, y no requiere una purificación adicional.

40 El ácido carboxílico (IV) (p. ej., ácido carboxílico en partículas de fórmula (IVa) mostrado más adelante en esta memoria), p. ej., obtenido mediante el procedimiento de la reacción, se puede formular como un producto para la protección de plantas, p. ej. junto con cual(es)quiera adyuvante(s) y/o excipiente(s) (p. ej., los que con convencionales y conocidos en la técnica). En particular, el ácido carboxílico (IV) se puede formular junto con un herbicida. [Por lo tanto, otros aspectos de la invención proporciona una formulación de un producto para la protección de plantas que comprende un ácido carboxílico de fórmula (IV) (p. ej., un do carboxílico en partículas de fórmula (IVa) mostrado más adelante en esta memoria), formulado con un herbicida, y opcionalmente formulado junto con adyuvante(s) y/o excipiente(s).] Herbicidas preferidos se seleccionan del grupo que consiste en:

45 herbicidas de piridina;
herbicidas de sulfonamida (p. ej., pyroxsulam o una sal (p. ej., sal sódica) del mismo);
herbicidas de triazolpirimidina (p. ej., pyroxsulam o una sal (p. ej., sal sódica) del mismo);
50 herbicidas de sulfonilamino-carbonil-triazolinona (tal como flucarbazona o propoxicarbazona o tiencarbazona-metilo o una sal (p. ej., sal sódica) de cualquiera de estos);
herbicidas de sulfonilurea (p. ej., tal como mesosulfuron-metilo, yodosulfuron-metilo, bensulfuron-metilo, triasulfurona, o sulfosulfurona o una sal (p. ej., sal sódica) de cualquiera de estos);
herbicidas ariloxifenoxipropiónicos (grupo que incluye herbicidas heteroariloxifenoxipropiónicos) (p. ej., clodinafop,
55 clodinafop-propargil, fenoxaprop, fenoxaprop-P-etilo o diclofop-metilo);
herbicidas de 2-arilo cíclico 3-ceto-1-en-1-ol (que incluyen derivados de ésteres y carbonatos herbicidas de 2-arilo cíclico 3-ceto-1-en-1-oles) (tales como herbicidas de fenilpirazol, preferiblemente pinoxaden);
y combinaciones de cualesquiera dos de los herbicidas antes mencionados.

60 Herbicidas más preferidos se seleccionan del grupo que consiste en flucarbazona o propoxicarbazona o una sal (p. ej., sal sódica) de cualquiera de estos), mesosulfuron-metilo o una sal (p. ej., sal sódica) de los mismos, yodosulfuron-metilo o una sal (p. ej., sal sódica) de los mismos, bensulfuron-metilo o una sal (p. ej., sal sódica) de los mismos, pyroxsulam o una sal (p. ej., sal sódica) de los mismos, clodinafop, clodinafop-propargilo, fenoxaprop, fenoxaprop-P-etilo, pinoxaden, y combinaciones de cualesquiera dos de los herbicidas anteriores. Herbicidas aún más preferidos se seleccionan del grupo que consiste en pyroxsulam o una sal (p. ej., sal sódica) del mismo,
65 pinoxaden, clodinafop-propargilo y combinaciones de cualesquiera dos de estos herbicidas. Herbicidas más preferidos se seleccionan del grupo que consiste en pyroxsulam, pinoxaden y clodinafop-propargilo.

El resultado del procedimiento de la invención, a saber, el muy alto rendimiento de ácido carboxílico (IV) que resulta de la hidrólisis con ácido de éster (V), seguido de tratamiento con base es inesperado, debido a que la hidrólisis con ácido de ésteres de ácidos carboxílicos se sabe generalmente que es un proceso reversible.

5 Preferiblemente, las partículas de ácido carboxílico (IV) tienen un DV_{10} (es decir, 10% en volumen de la población de partículas caen dentro de este tamaño) en el intervalo de entre 1 y 15 μm (micrómetros). Más preferiblemente, el DV_{10} está entre 5 y 10 μm (micrómetros). Incluso más preferiblemente, el DV_{10} está entre 7 y 8 μm (micrómetros).

10 Preferiblemente, las partículas de ácido carboxílico (IV) tienen un DV_{50} (es decir, 50 % en volumen de la población de partículas caen dentro de este tamaño) en el intervalo de entre 15 y 35 μm o entre 15 y 36 μm (micrómetros). Más preferiblemente, el DV_{50} está entre 20 y 30 μm (micrómetros). O está entre 24 y 36 μm . Incluso más preferiblemente, el DV_{50} está entre 24 y 26 μm (micrómetros).

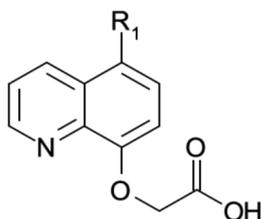
15 Preferiblemente, las partículas de ácido carboxílico (IV) tienen un DV_{90} (es decir, 90 % en volumen de la población de partículas caen dentro de este tamaño) en el intervalo de entre 35 y 70 μm (micrómetros). Más preferiblemente, el DV_{90} está entre 40 y 60 μm (micrómetros). Incluso más preferiblemente, el DV_{90} está entre 42 y 47 μm (micrómetros).

20 Preferiblemente, las partículas de ácido carboxílico (IV) tienen un DV_{10} en el intervalo de entre 1 y 15 μm (micrómetros), un DV_{50} en el intervalo de entre 15 y 35 μm (micrómetros) y un DV_{90} en el intervalo de entre 35 y 70 μm (micrómetros). Preferiblemente, las partículas de ácido carboxílico (IV) tienen un DV_{10} en el intervalo de entre 5 y 10 μm (micrómetros), un DV_{50} en el intervalo de entre 20 y 30 μm (micrómetros) y un DV_{90} en el intervalo de entre 40 y 60 μm (micrómetros). Preferiblemente, las partículas de ácido carboxílico (IV) tienen un DV_{10} en el intervalo de entre 5 y 10 μm (micrómetros), un DV_{50} en el intervalo de entre 24 y 36 μm o entre 24 y 26 μm (micrómetros) y un DV_{90} en el intervalo de entre 42 y 47 μm (micrómetros).

Por lo tanto, en un (tercer) aspecto adicional, el método se refiere a ácido carboxílico en partículas de fórmula (IV) que tiene una o más de las distribuciones del tamaño de partículas arriba definidas.

30 Preferiblemente, en todos los aspectos de la invención, en el ácido carboxílico (IV), R_1 es cloro.

Por lo tanto, aún un aspecto adicional de la invención (una realización preferida del tercer aspecto de la invención) proporciona un ácido carboxílico en partículas de fórmula (IVa):



35 (IVa)
en donde R_1 es cloro,

que tiene una distribución del tamaño medio de partículas en volumen de modo que DV_{10} está en el intervalo de entre 1 y 15 micrómetros, DV_{50} está en el intervalo de entre 15 y 35 micrómetros y DV_{90} está en el intervalo de entre 35 y 70 micrómetros.

40 Preferiblemente, el ácido carboxílico en partículas de fórmula (IVa) tiene una distribución del tamaño medio de partículas en volumen de modo que DV_{10} está entre 5 y 10 micrómetros, DV_{50} está entre 20 y 30 micrómetros y DV_{90} está entre 40 y 60 micrómetros. Más preferiblemente, las partículas de ácido carboxílico (IVa) tienen un DV_{10} está en el intervalo de entre 5 y 10 micrómetros, un DV_{50} en el intervalo de entre 24 y 36 micrómetros (p. ej., entre 24 y 26 micrómetros) y un DV_{90} en el intervalo de entre 42 y 47 micrómetros.

50 Se piensa que los ácidos carboxílicos (IV) o (IVa) que tienen la distribución del tamaño de partículas de la invención ofrecen ventajas para la formulación como plaguicidas y, en particular, en formulaciones en suspensión sólida o en suspoemulsión junto con herbicidas.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición herbicida que comprende ácido carboxílico en partículas (IVa) según se define en esta memoria, junto con al menos un herbicida y, opcionalmente, uno o más soportes, adyuvantes y/o excipientes aceptables en agricultura. Herbicidas preferidos pueden ser como los mencionados antes en esta memoria. En esta composición herbicida, preferiblemente el herbicida se selecciona de pyroxsulam, pinoxaden, clodinafop-propargilo y combinaciones de los mismos.

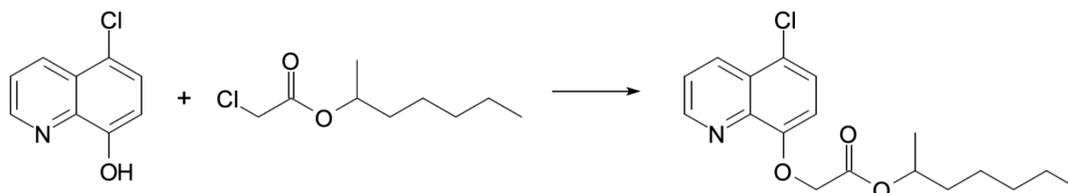
En general, los tamaños de partículas (D50, D10, D90, etc.) se pueden medir tamizando con uno o más tamices. Tamices adecuados incluyen tamices de 53, 63, 75, 90, 106, 125, 150, 180, 212, 250, 300, 355, 425, 500, 600, 630, 710, 810 u 850 micras (μm) o tamices de 1.00, 1.18, 1.40, 1.60, 1.65, 1.70, 2.00, 2.36, 2.46, 2.80, 3.35 o 4.00 mm

- 5 Alternativamente, los tamaños de partículas se pueden medir mediante difracción láser, también conocida como difusión de luz láser a ángulo bajo (LALLS). La difracción láser se basa en la distribución angular de luz difundida. La difracción láser es conocida por una persona experta y puede utilizar un algoritmo basado en un modelo óptico de Fraunhofer o Mie, también conocido por la persona experta. La técnica se puede realizar en la suspensión líquida de las partículas. Detalles adicionales de la técnica de difracción láser se pueden encontrar en: Clive Washington, "Particle Size Analysis in Pharmaceutics and Other Industries, Theory and Practice", Ellis Horwood Limited, 1992, véase, en particular, el Capítulo 6, págs 109-133, detalles de la cual se incorporan con ello como referencia. El cálculo de Fraunhofer se describe en la misma y se realiza habitualmente mediante el paquete de análisis software proporcionado como parte de aparatos de difracción láser comercialmente disponibles, p. ej., como ahora se describen. Aparatos de difracción láser adecuados incluyen (a) el Malvern Mastersize S, obtenible de Malvern Instruments Limited, Enigma Business Park, Grovewood Road, Malvern, Worcestershire WR14 1XZ, Reino Unido, sitio web: www.malvern.co.uk; y/o (b) el Sympatec HELOS/QUIXEL, obtenible de Sympatec UK and Ireland, Bury Business Centre, Kay Street, Bury BL9 6BU, Reino Unido, o el CILAS 920, disponible de CILAS 8, Avenue, Buffon, BP 6319, Orléans, Cedex - 45063, Francia.
- 10
- 15
- 20 Métodos de análisis del tamaño de partículas asumen típicamente una esfericidad de las partículas en el cálculo de la distribución. En los casos en los que se analizan partículas no esféricas, se requiere una interpretación experta para entender la influencia que puede tener la forma al distorsionar la distribución del tamaño. Técnicas de medir el tamaño de partículas que utilizan imágenes de las partículas tales como microscopía pueden, sin embargo, inferir con precisión la forma y el tamaño de la partícula, aun cuando típicamente, el tamaño se seguiría expresando asumiendo una esfericidad.
- 25

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

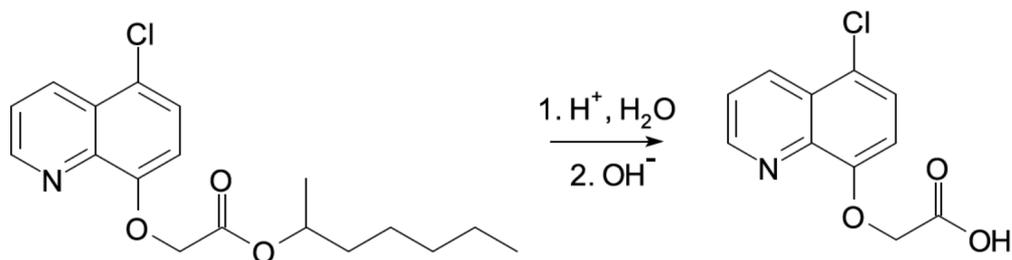
- 30 **Ejemplo 1: Preparación de (5-cloroquinolin-8-iloxi)acetato de (RS)-1-metilhexilo (cloquintocet-mexilo).**



- 35 Una disolución de 53.9 g (0.30 mol) de 5-cloro-2-hidroxiquinolina ("CHQ") en 136 g de NMP (N-metil-pirrolidinona) y 60 g de tolueno se agitó a 45°C en un recipiente con camisa de 1 L. A lo largo de 20 minutos se añadió una disolución de hidróxido de sodio (25%) (11.4 g, 0.285 mol). La temperatura se elevó a 85°C y el agua se separó en vacío mediante destilación azeotrópica. Cuando se había separado todo el agua, se destilaron 35 g adicionales de tolueno.
- 40

- 45 K_2CO_3 (4.15 g, 0.03 mol) se añadió a la mezcla de reacción, seguido de la adición de éster 1-metilhexílico del ácido cloro-acético 59.15g (0.360 mol) a lo largo de 1 hora. Cuando se completó la adición, la temperatura se elevó a 95°C y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas más. Después del control de la compleción de la reacción, el disolvente se separó en vacío para obtener el cloquintocet-mexilo bruto en forma de una masa fundida.

Ejemplo 2: Preparación de ácido (5-cloroquinolin-8-iloxi)acético (ácido cloquintocet) – hidrólisis ácida (invención).



La masa fundida del Ejemplo 1 se enfrió hasta 90°C y se añadieron 415 g de agua desmineralizada. Posteriormente se añadieron 41.1 g (0.36 mol) de ácido clorhídrico acuoso (al 32%) y la mezcla se calentó a reflujo. El 2-heptanol liberado durante la hidrólisis se separó por destilación y se separó utilizando un aparato Dean-Stark. Después de la compleción de la hidrólisis y de la separación completa del 2-heptanol, se añadió una disolución de 25% de hidróxido de sodio (59.3 g) a lo largo de un periodo de 2 horas, manteniendo la temperatura en 90°C hasta alcanzar un pH de 2.8. La suspensión resultante se enfrió a 20°C y el sólido se filtró, se lavó con 2x50 mL de agua y finalmente se secó para proporcionar 63.7 g de ácido cloquintocet. (Titulación mediante NaOH = 95.4%). El tiempo de filtración era de 15 segundos.

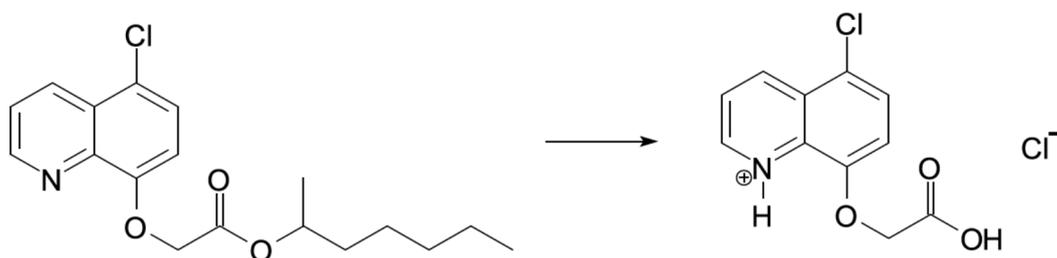
El ácido cloquintocet obtenido tenía la siguiente distribución del tamaño de partículas, según se mide mediante análisis del tamaño de partículas mediante difracción láser utilizando un analizador del tamaño de partículas CILAS 920 y utilizando una suspensión del material en agua. $DV_{10} = 7.37 \mu\text{m}$; $DV_{50} = 24.52 \mu\text{m}$; $DV_{90} = 44.63 \mu\text{m}$. La Figura 1 muestra la distribución completa del tamaño de partículas obtenida.

La adición de hidróxido de sodio se repitió a un intervalo de valores finales de pH. Estos resultados se muestran en la Tabla 1.

pH final	Rendimiento de ácido cloquintocet (%)
0.6	86.4
2.9	97.9
2.8	99.3

Tabla 1

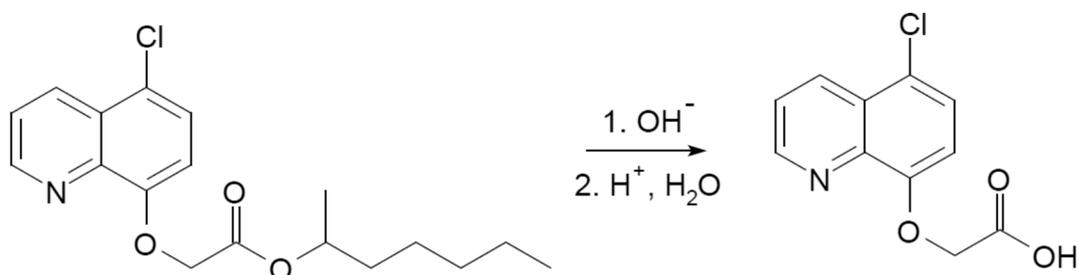
Ejemplo 3: Síntesis, aislamiento de identificación de hidroclocluro de ácido cloquintocet partiendo de cloquintocet-mexilo



Una suspensión de 70.70 g de cloquintocet-mexilo (concentración 96.9%) en 205 g de agua desmineralizada se agitó a 100°C en un recipiente de vidrio con camisa de 1 L. 27.5 g de ácido clorhídrico acuoso [al 32%] se añadió lentamente y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 6 horas. La disolución bifásica se enfrió después a 20°C a lo largo de 4 horas y la suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con 2x50 mL de agua desmineralizada y se secó. Se aisló hidroclocluro de ácido cloquintocet (35.55 g) en forma de un sólido pardo claro.

Análisis elemental: C=48.7%, H=3.5%, N=5.2%, Cl=24.7%. Calculado: C=48.20%, H=3.31%, N=5.11%, Cl=25.87%.

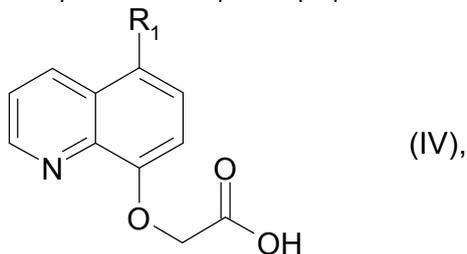
Ejemplo de Referencia 4: Preparación de ácido (5-cloroquinolin-8-iloxi)acético (ácido cloquintocet) – hidrólisis ácida (comparación).



- 5 Una suspensión de 70.70 g de cloquintocet-mexilo (concentración 96.9%) en 220g de agua desmineralizada se agitó a 100°C en un recipiente de vidrio con camisa de 1 L. 39.2 g de una disolución al 25% de hidróxido de sodio se añadieron lentamente y el heptanol formado durante la hidrólisis se separó por destilación utilizando un aparato Dean-Stark. Después de la compleción de la reacción, se añadió lentamente ácido clorhídrico a la mezcla de reacción hasta alcanzar un pH de 2.8. La suspensión se enfrió después a 20°C a lo largo de 4 horas y la suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con 2x50 mL de agua desmineralizada y se secó. Se aisló ácido cloquintocet en forma de un sólido pardo claro. El tiempo de filtración era de 25 segundos. La concentración de producto (pureza) era 94.5% peso/peso. Era difícil solubilizar por completo el ácido producto después del aislamiento, debido a la presencia de impurezas insolubles.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un ácido carboxílico de fórmula (IV)

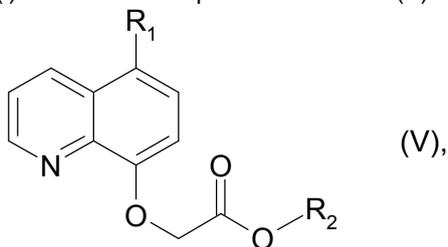


5

en donde R_1 es cloro, que tiene una distribución del tamaño medio de partículas en volumen de modo que DV_{10} está en el intervalo de entre 1 y 15 micrómetros, DV_{50} está en el intervalo de entre 15 y 35 micrómetros y DV_{90} está en el intervalo de entre 35 y 70 micrómetros, que comprende las etapas de:

10

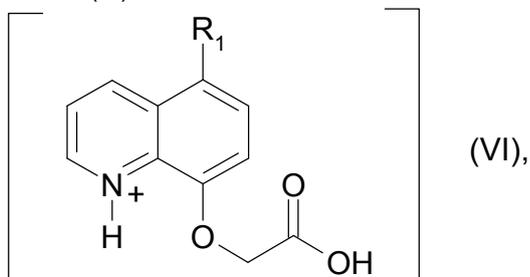
(i) someter un compuesto de fórmula (V)



en donde: R_1 es como se define arriba; y R_2 es 1-metilhexilo;

15

a hidrólisis bajo condiciones de carácter ácido, para dar una disolución de una sal de quinolinio, cuyo catión es de fórmula (VI)



20

en donde R_1 es como se define arriba; y

(ii) añadir base a la disolución obtenida en la etapa (i) para dar el ácido carboxílico (IV) libre, en donde la base es hidróxido de litio acuoso, hidróxido de sodio acuoso o hidróxido de potasio acuoso.

25

2. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que en la etapa de hidrólisis (i) la reacción se realiza a una temperatura que oscila entre 50 y 120°C.

3. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la base añadida en la etapa (ii) es hidróxido de sodio acuoso.

30

4. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que la base en la etapa (ii) se añade hasta que se consiga un pH en el intervalo de 1.8 a 3.8.

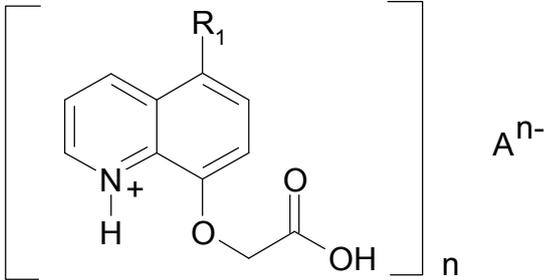
35

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que la base en la etapa (ii) se añade hasta que se consiga un pH en el intervalo de 2.5 a 3.1.

6. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, en el que R_2OH , que se produce en la etapa de hidrólisis (i) en forma de un sub-producto, se separa continuamente de la mezcla de reacción.

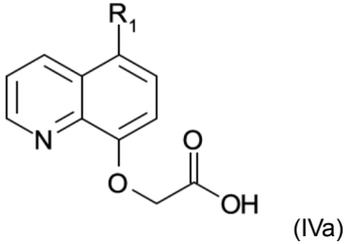
7. Un procedimiento según cualquier reivindicación precedente, que comprende la etapa adicional de combinar compuesto (IV) con un herbicida y, opcionalmente, uno o más soportes, adyuvantes y/o excipientes aceptables en agricultura.

5 8. Un compuesto de la fórmula



en donde n es 1, R₁ es como se define en la reivindicación 1 o 2, y Aⁿ⁻ es un anión Cl⁻.

9. Una composición herbicida que comprende un ácido carboxílico en partículas (IVa):



10 en donde R₁ es cloro,

que tiene una distribución del tamaño medio de partículas en volumen de modo que DV₁₀ está en el intervalo de entre 1 y 15 micrómetros, DV₅₀ está en el intervalo de entre 15 y 35 micrómetros y DV₉₀ está en el intervalo de entre 35 y 70 micrómetros, junto con al menos un herbicida y, opcionalmente, uno o más soportes, adyuvantes y/o excipientes aceptables en agricultura.

10. Una composición herbicida según la reivindicación 9, en donde el herbicida se selecciona de pyroxsulam, pinoxaden, clodinafop-propargilo y combinaciones de los mismos.

20

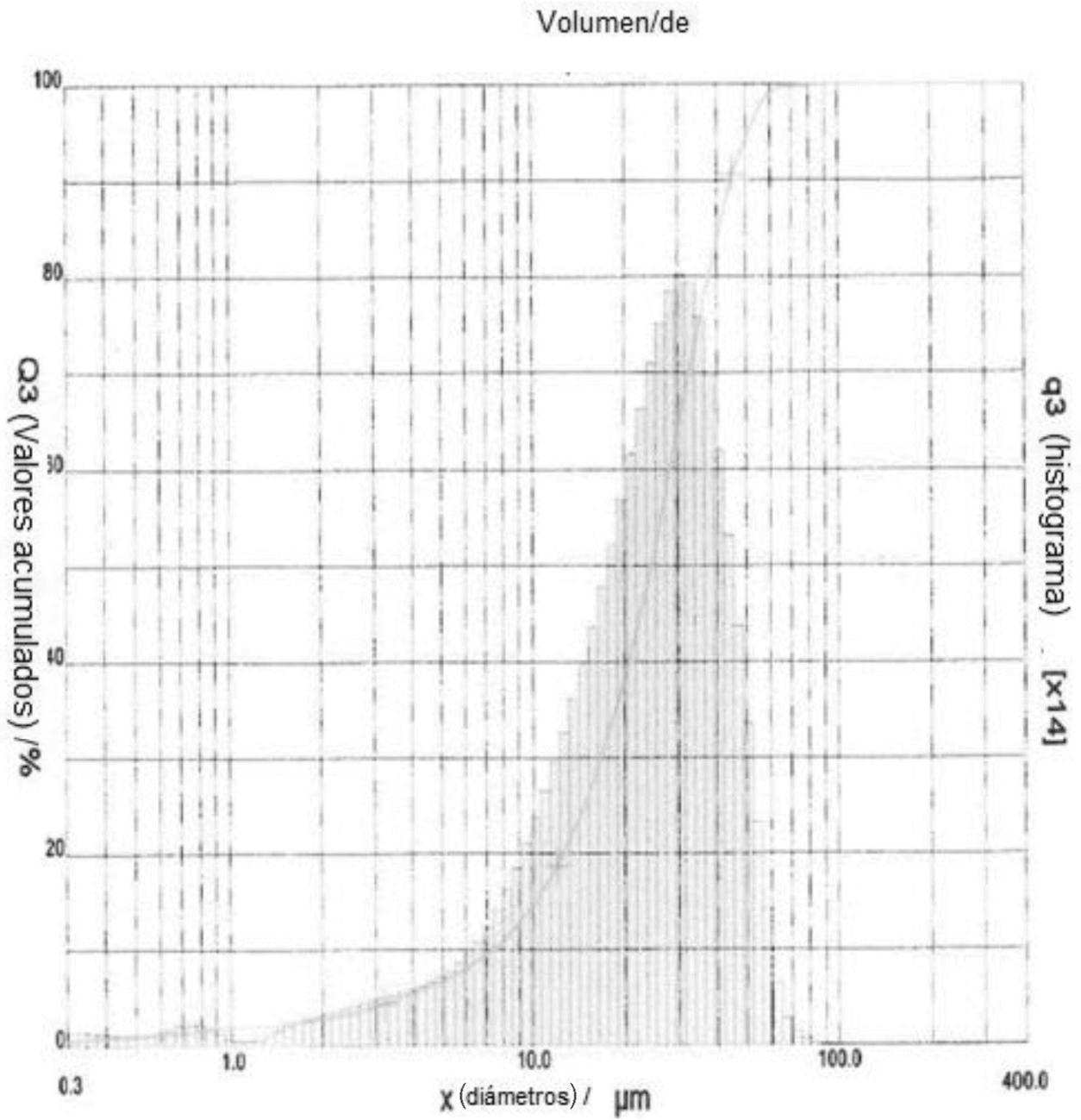


Figura 1