

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 377**

51 Int. Cl.:

C07D 301/02 (2006.01)

C07D 303/38 (2006.01)

C07D 249/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2015 PCT/EP2015/064550**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2016 WO16005211**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2015 E 15734604 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018 EP 3166932**

54 Título: **Proceso para la preparación de oxiranos y triazoles sustituidos**

30 Prioridad:

08.07.2014 EP 14176130

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

02.11.2018

73 Titular/es:

**BASF AGRO B.V. (100.0%)
Groningensingel 1
6835 EA Arnhem, NL**

72 Inventor/es:

**GEBHARDT, JOACHIM;
EHRESMANN, MANFRED;
CHIDO, TIZIANA;
VIERTELHAUS, MARTIN y
GOETZ, ROLAND**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 688 377 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

Proceso para la preparación de oxiranos y triazoles sustituidos

La presente invención se refiere a un proceso para proporcionar oxiranos que comprende hacer reaccionar una cetona correspondiente con sulfato de dimetilo ($(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$) y sulfuro de dimetilo ($(\text{CH}_3)_2\text{S}$) en solución acuosa en presencia de hidróxido de potasio (KOH), en el que el sulfuro de dimetilo y el sulfato de dimetilo se usan en una relación molar de 1:1 a 2:1 y en el que, aparte de los reactivos usados, se añade como máximo un 10 % en peso de un disolvente orgánico con relación a la cantidad de compuesto III. Asimismo, la presente invención se refiere a un proceso para convertir los oxiranos resultantes en compuestos de triazol mediante reacción de los oxiranos sustituidos con 1H-1,2,4-triazol en condiciones básicas.

Los oxiranos sustituidos proporcionados por el proceso de acuerdo con la presente invención son compuestos intermedios valiosos para la síntesis de compuestos de triazol que tiene actividad plaguicida, en particular actividad fungicida. El documento WO 2013/007767 (PCT/EP2012/063626) se refiere a compuestos 2-[2-halogeno-alquil-4-fenoxi-fenil]-1-[1,2,4]triazol-1-il-etanol sustituidos fungicidas, que se pueden sintetizar a través de un compuesto intermedio oxirano correspondiente. Un proceso común para la síntesis de oxiranos a partir de compuestos carbonilo tales como aldehídos y cetonas es la reacción con yoduro de trimetilsulfonio en presencia de una base (*JACS* 1965, 87, pág. 1353 y sigs.). Este reactivo es muy caro y no es adecuado para escalas industriales.

El documento *Synthetic Communications* 15, 1985, pág. 749 y sigs., describe en general la reacción de metilsulfato de trimetilsulfonio con aldehídos y cetonas usando una solución de NaOH al 50 %. Sin embargo, no se pueden conseguir rendimientos satisfactorios con cada cetona o aldehído, en particular, si se hacen reaccionar aldehídos que son más reactivos. De acuerdo con este documento, se usa NaOH como base para la reacción y se usan grandes cantidades de agua ya que la base se añade como una solución acuosa al 50 %. Asimismo, en el proceso se usa un gran exceso de base y, preferentemente, cloruro de metileno, que no es adecuado tampoco para un proceso industrial debido a problemas medioambientales. A.A. Afonkin et al. en el documento *Russian Journal of Organic Chemistry*, vol. 44, n.º 12, 2008, págs. 1776 a 1779, se refieren a la síntesis de algunos aril (heteroaril)oxiranos ricos en electrones en condiciones homogéneas y de transferencia de fase usando metilsulfato de trimetilsulfonio como reactivo. En esta referencia se describe la reacción de aldehídos que son generalmente más reactivos que las cetonas. Se usa NaOH en forma de solución acuosa al 50 %.

El documento DE 3315681 se dirige a un proceso para la preparación de determinados oxiranos a partir de cetonas usando metilsulfato de trimetilsulfonio en presencia de terc-butanol como disolvente orgánico y una base, tal como terc-butolato de potasio.

El documento DE3733755 se dirige a un proceso para la preparación de 2-(4-clorofenil-etil)-2-terc-butil-oxirano a partir de la cetona correspondiente usando metilsulfato de trimetilsulfonio en presencia de hidróxido de potasio, sulfuro de dimetilo y agua. De acuerdo con este documento, se usa sulfuro de dimetilo en exceso como disolvente orgánico. La desventaja del uso de grandes cantidades de disolventes orgánicos tales como el sulfuro de dimetilo es que, una vez finalizada la reacción, tales disolventes han de ser eliminados de la mezcla de reacción. Asimismo, son necesarios equipos de reacción y tratamiento más grandes.

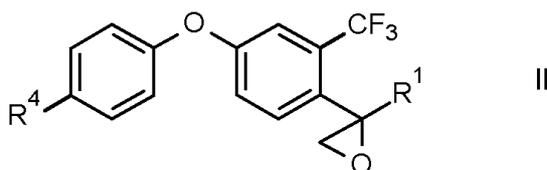
El documento WO 2014/108286 (PCT/EP2013/077083) se refiere a un proceso mejorado para la preparación de oxiranos a partir de cetonas usando metilsulfato de trimetilsulfonio.

Los métodos conocidos de la bibliografía a veces no son adecuados para la síntesis eficaz de oxiranos sustituidos ya que el rendimiento no es suficiente y/o las condiciones de reacción y parámetros tales como el uso de disolventes y/o la proporción de los reactivos e ingredientes entre sí no son adecuados para un aumento a escala hasta cantidades industrialmente relevantes. Debido a que, entre otras cosas, algunos oxiranos son intermedios valiosos para la síntesis de compuestos de triazol con prometedora actividad fungicida, continúa existiendo la necesidad de procesos mejorados que proporcionen fácilmente tales intermedios y compuestos.

Un objeto de la presente invención era proporcionar un proceso mejorado para la síntesis de oxiranos que son intermedios valiosos para la preparación de compuestos activos fungicidas de triazol partiendo de los correspondientes compuestos que contienen grupos oxo. Igualmente, otro objeto subyacente a la presente invención era optimizar la síntesis de los compuestos activos de triazol usando dichos oxiranos.

Se ha descubierto ahora de forma sorprendente una síntesis altamente eficaz para la conversión de compuestos que contienen grupos oxo específicos a oxiranos que son útiles como intermedios en la síntesis de determinados compuestos plaguicidas de triazol.

De acuerdo con esto, un aspecto de la presente invención es un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula II



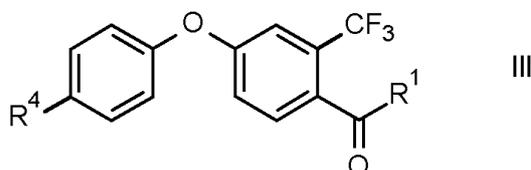
en la que

R¹ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y

R⁴ es F o Cl

5 que comprende la siguiente etapa:

(i) hacer reaccionar un compuesto oxo de fórmula III



10 con sulfuro de dimetilo (CH₃)₂S y sulfato de dimetilo (CH₃)₂SO₄, formando el reactivo IV, metilsulfato de trimetilsulfonio [(CH₃)₃S⁺ CH₃SO₄⁻], en solución acuosa en presencia de hidróxido de potasio (KOH), en el que se usan sulfuro de dimetilo y sulfato de dimetilo en una relación molar de 1:1 a 2:1 y en el que se añade como máximo un 10 % en peso de un disolvente orgánico con relación a la cantidad del compuesto III.

15 Usando el proceso de la invención, se usan menos cantidades de disolventes que en el proceso convencional, lo que lleva a menores volúmenes de las mezclas de reacción y a mayores rendimientos espacio-tiempo. Además, la reacción de la invención permite una conversión más rápida de los reactivos en los productos deseados, lo que es favorable en particular con respecto a la aplicabilidad industrial.

20 En el proceso de la etapa (i) de acuerdo con la presente invención, se hace reaccionar un compuesto oxo de fórmula III con sulfuro de dimetilo (CH₃)₂S y sulfato de dimetilo (CH₃)₂SO₄, formando el reactivo IV, metilsulfato de trimetilsulfonio [(CH₃)₃S⁺ CH₃SO₄⁻], en solución acuosa en presencia de hidróxido de potasio (KOH), en el que se usan sulfuro de dimetilo y sulfato de dimetilo en una relación molar de 1:1 a 2:1 y en el que se añade como máximo un 10 % en peso de un disolvente orgánico con relación a la cantidad del compuesto III, aparte de los reactivos usados.

25 En el compuesto oxo de fórmula III R¹ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y R⁴ es F o Cl. De acuerdo con una realización, R¹ es alquilo C₁-C₆, más específicamente alquilo C₁-C₄, en particular seleccionado entre CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, CH(CH₃)₂, n-butilo, isobutilo y terc-butilo, más particularmente seleccionado entre CH₃, C₂H₅, CH(CH₃)₂, y C(CH₃)₃. De acuerdo con una realización adicional, R¹ es cicloalquilo C₃-C₈, en particular cicloalquilo C₃-C₆, tal como C₃H₅ (ciclopropilo), C₄H₇ (ciclobutilo), ciclopentilo o ciclohexilo. Una realización adicional se refiere a compuestos en los que R¹ es C₃H₅ (ciclopropilo) o C₄H₇ (ciclobutilo). R⁴ es F o Cl, en particular Cl. En particular, R¹ se selecciona entre CH₃, CH(CH₃)₂ y ciclopropilo y R⁴ es Cl. Lo mismo es aplicable para las variables R¹ y R⁴ en el compuesto II.

30 El reactivo de fórmula IV se forma a partir del sulfuro de dimetilo y el sulfato de dimetilo. En particular, el reactivo IV se prepara *in situ*. El sulfuro de dimetilo o el sulfato de dimetilo se carga en primer lugar y después se añade el otro reactivo. Puede ser preferente de acuerdo con la invención añadir sulfuro de dimetilo a una mezcla de reacción que contiene sulfato de dimetilo.

35 El sulfuro de dimetilo y el sulfato de dimetilo se usan preferentemente en cantidades tales de modo que el reactivo IV esté presente en la mezcla de reacción en una cantidad de 1,1 a 2,5, en particular de 1,2 a 2, más específicamente de 1,3 a 1,6 equivalentes de IV por 1 equivalente (molar) de compuesto III.

40 De acuerdo con el proceso de la invención, el sulfuro de dimetilo se usa en cantidades tales de modo que se forme suficiente reactivo IV durante la reacción. En el estado de la técnica, se ha informado de que es necesaria la adición de un disolvente tal como terc-butanol o tolueno o el uso de sulfuro de dimetilo en gran exceso. El sulfuro de dimetilo actúa en tales casos como disolvente orgánico. De acuerdo con la invención, la relación molar entre el sulfuro de dimetilo y el sulfato de dimetilo para la formación del reactivo IV es de 1:1 a 2:1. Preferentemente, la relación molar

entre el sulfuro de dimetilo y el sulfato de dimetilo es de 1:1 a 1,5:1, más preferentemente de 1:1 a 1,4:1. También puede ser preferente usar de 1 a 1,3, en particular de 1 a 1,25, más específicamente de 1 a 1,1 de sulfuro de dimetilo con respecto a un equivalente de sulfato de dimetilo.

5 De acuerdo con el proceso de la invención, aparte de los reactivos usados, la etapa de reacción (i) se puede llevar a cabo de forma sorprendente con muy buenos resultados aunque se añada como máximo un 10 % en peso de disolventes orgánicos con relación a la cantidad del compuesto III [cantidad de disolvente: (cantidad de disolvente + cantidad de compuesto III)]. En particular, la reacción se puede llevar a cabo usando como máximo un 8 % en peso, más específicamente como máximo un 5 % en peso, incluso más específicamente como máximo un 3 % en peso, de disolventes orgánicos con relación a la cantidad del compuesto III. Más específicamente, en la mezcla de
10 reacción, se añade como máximo un 2 % en peso, más específicamente como máximo un 1 % en peso de disolventes orgánicos con relación a la cantidad del compuesto III.

En una realización específica, en la etapa (i) del proceso de la invención no se añade esencialmente disolvente orgánico. En particular, en la etapa (i) del proceso de la invención no se añade disolvente orgánico aparte de los reactivos usados.

15 De este modo, el proceso para preparar oxiranos a partir de compuestos ceto se simplifica y la aplicación industrial llega a ser más eficaz.

Los disolventes orgánicos son compuestos orgánicos líquidos que diluyen a los reactantes sin intervenir en la reacción o sin catalizar la reacción. El experto en la técnica de la síntesis orgánica está familiarizado con la expresión "disolventes orgánicos" y está claro para tal experto en la técnica qué tipo de disolventes son los
20 "disolventes orgánicos". Ejemplos de disolventes orgánicos son, por ejemplo, alcoholes, nitrilos e hidrocarburos aromáticos. Alcoholes son, por ejemplo, metanol, etanol, propanol y butanol (por ejemplo terc-butanol). Hidrocarburos aromáticos son, por ejemplo, tolueno o xilenos. Un ejemplo de nitrilo es el acetonitrilo.

La etapa de reacción (i) se lleva a cabo de solución acuosa. Preferentemente, se usa agua en una cantidad de 0,5 a 4 eq, en particular de 0,9 a 4, con respecto a un equivalente del compuesto III. De acuerdo con una realización de la
25 invención, se usan cantidades de agua relativamente bajas, por ejemplo de 0,5 a 0,95 eq, más específicamente de 0,6 a 0,94, incluso más específicamente de 0,7 a 0,93 eq con respecto a un equivalente del compuesto III. También puede ser ventajoso usar de 0,8 a 0,92 eq, más específicamente de 0,85 a 0,91, incluso más específicamente de 0,85 a 0,9 eq con respecto a un equivalente del compuesto III en el proceso de la invención. De acuerdo con una realización adicional, se usan de 0,9 a 4 equivalentes, más específicamente de 1 a 4, en particular de 1,2 a 3,5 eq,
30 más específicamente de 1,5 a 3,3 eq, de agua con respecto a un equivalente del compuesto III. En particular, las proporciones de 1,6 a 3,8, más específicamente de 1,8 a 3,3 eq, más específicamente de 1,9 a 2,8 eq o de 1,9 a 2,5 de agua por mol de compuesto III pueden ser favorables de acuerdo con la presente invención. En una realización particular adicional, se pueden conseguir ventajas si las cantidades de agua usadas en la etapa (i) son de 0,5 a 0,95 eq o más que de 1,5 eq de agua a 4 eq por mol de compuesto III.

35 En la etapa (i) se usa KOH. Es preferente si se usan al menos 2 equivalentes de base, más específicamente al menos 2,5 equivalentes de base, incluso más específicamente al menos 3 equivalentes de base por 1 equivalente del compuesto III. Puede ser preferente si se usan al menos 3,2 eq, más específicamente al menos 3,4 eq, por 1 equivalente del compuesto III. Asimismo, puede ser ventajoso si la cantidad de base es de 2 a 6 eq, en particular de 2,5 a 5,5 eq, más específicamente de 2,5 a 5 eq, incluso más específicamente de 3 a 5 eq por mol del compuesto III.

40 El KOH se usa particularmente en forma sólida, preferentemente en forma de gránulos, escamas, microbolitas y/o polvos sólidos.

La base, en particular el KOH sólido, se usa de modo que se mantenga el intervalo inventivo de agua presente en la reacción. En ese caso, parte de la base se disuelve en la solución de reacción y parte sigue presente en forma sólida durante la reacción.

45 El KOH se puede añadir en una o más porciones, por ejemplo de 2 a 8 porciones, a la mezcla de reacción. El KOH también se puede añadir de forma continua. Preferentemente, el KOH se añade después de cargar el compuesto III al vaso de reacción. Sin embargo, se puede cambiar el orden y añadir el compuesto III a la mezcla de reacción que ya contiene el KOH.

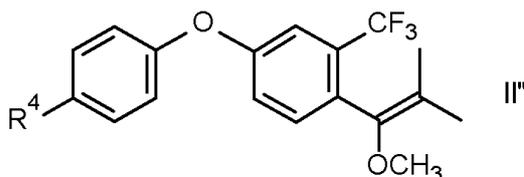
50 La temperatura de reacción cuando se añade el KOH en la etapa (i) se mantiene preferentemente a un máximo de 60 °C, más específicamente a un máximo de 50 °C. Por lo general, es preferente también tener una temperatura de reacción cuando se añade el KOH de al menos 20 °C, en particular de al menos la temperatura ambiente, en particular de al menos 25 °C. En una realización particular, la temperatura es de al menos 30 °C. Puede ser preferente que la temperatura sea de al menos 35 °C o de al menos 45 °C. La temperatura de la mezcla de reacción se puede mantener, por ejemplo, en estos intervalos añadiendo el KOH en porciones o de forma continua. La

5 temperatura de reacción global de la etapa (i) se mantiene preferentemente a un máximo de 70 °C, en particular a un máximo de 60 °C, más preferentemente a un máximo de 50 °C. Por lo general, es preferente también tener una temperatura de reacción de al menos 20 °C, en particular de al menos la temperatura ambiente, en particular de al menos 25 °C. En una realización adicional, la temperatura es de al menos 30 °C. Puede ser preferente que la temperatura sea de al menos 35 °C.

10 En caso de que sea adecuado un tratamiento de la mezcla de reacción tras la etapa (i), este se puede llevar a cabo mediante procedimientos conocidos de forma general por el experto en la técnica. Puede ser preferente si el agua se añade a la mezcla de reacción tras finalizar la etapa (i) y la mezcla resultante se calienta mientras se agita dependiendo del punto de fusión del contenido orgánico. La temperatura durante este calentamiento se mantiene preferentemente de 30 °C a 70 °C, más específicamente de 40 °C a 60 °C, incluso más específicamente de 50 °C a 60 °C. La fase orgánica, por ejemplo, se puede separar y disolver en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido (DMSO) o dimetilacetamida (DMAC). El sulfuro de dimetilo, si está presente, es eliminado preferentemente mediante destilación antes o después de la adición del disolvente. La mezcla de reacción se puede usar después directamente para la siguiente etapa (véase más adelante) o, si es apropiado, para un tratamiento y/o purificación posteriores, por ejemplo mediante recristalización y/o cromatografía.

15 Por medio del proceso de la invención, los oxiranos de fórmula II se pueden preparar con altos rendimientos. Preferentemente, los rendimientos son de al menos un 60 %, más preferentemente de al menos un 70 %, incluso más preferentemente de al menos un 75 %, incluso más preferentemente de al menos un 80 %.

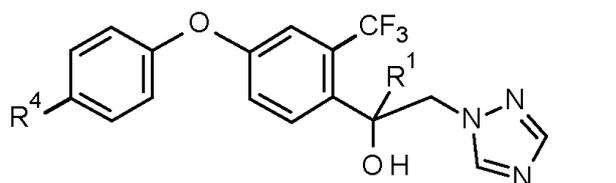
20 Un producto secundario que se puede producir si R¹ es isopropilo es el siguiente compuesto II'



en el que R⁴ es tal como se ha definido anteriormente. En particular, en la fórmula II', R⁴ es Cl.

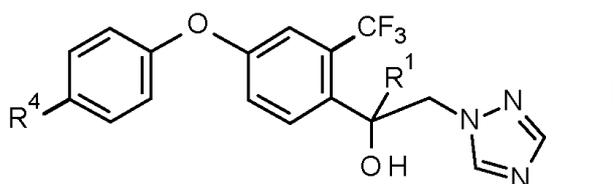
25 El oxirano II obtenido de acuerdo con el proceso de la invención (etapa (i)) se puede convertir adicionalmente en un triazol de fórmula I. Por tanto, de acuerdo con una realización adicional de la invención, el proceso comprende además la etapa siguiente:

(ii) hacer reaccionar el oxirano de fórmula II resultante de la etapa (i) con 1H-1,2,4-triazol y una base, dando como resultado los compuestos de fórmula I,



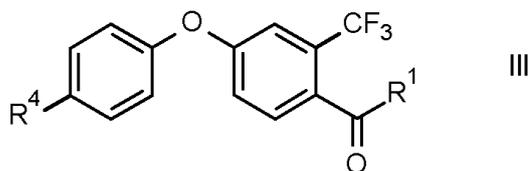
30 en la que las variables R¹ y R⁴ son tal como se han definido y, preferentemente, como se han definido para los compuestos II y III anteriores.

Una de las realizaciones de la invención, por tanto, se refiere a un proceso para la preparación de los compuestos I,



en los que las variables R¹ y R⁴ son tal como se han definido y, preferentemente, como se han definido para los compuestos II y III anteriores; que comprende las siguientes etapas:

(i) hacer reaccionar un compuesto oxo de fórmula III



5 con sulfuro de dimetilo $(\text{CH}_3)_2\text{S}$ y sulfato de dimetilo $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$, formando el reactivo IV, metilsulfato de trimetilsulfonio $[(\text{CH}_3)_3\text{S}^+ \text{CH}_3\text{SO}_4^-]$, en solución acuosa en presencia de hidróxido de potasio (KOH), en el que se usan sulfuro de dimetilo y sulfato de dimetilo en una relación molar de 1:1 a 2:1 y en el que se usa como máximo un 10 % en peso de un disolvente orgánico seleccionado entre alcoholes, nitrilos e hidrocarburos aromáticos, con relación a la cantidad del compuesto III, aparte de los reactivos usados; y

(ii) hacer reaccionar el producto de reacción resultante de la etapa (i) con 1H-1,2,4-triazol y una base.

Los compuestos I se divulgan en el documento WO 2013/007767.

10 En la etapa (ii), el oxirano se hace reaccionar con 1H-1,2,4-triazol y una base.

Preferentemente, se usa una base inorgánica y dicha base inorgánica se selecciona preferentemente entre NaOH, KOH, Na_2CO_3 y K_2CO_3 , más específicamente entre NaOH y KOH. De acuerdo con una realización, se usa NaOH. De acuerdo con una realización adicional, se usa KOH.

15 De acuerdo con una realización adicional, en la etapa (ii) se usa una base orgánica. Por ejemplo, 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), piridina, N,N-diisopropiletilamina, tripropilamina, N,N-dimetilciclohexilamina o morfolina. Las preferentes son DMAP y DABCO.

De acuerdo con una realización específica, se usa la sal sódica del 1H-1,2,4-triazol como base, en la que la sal sódica se prepara usando triazol y una base seleccionada preferentemente entre NaOH, NaH y alcoholatos de sodio. Véase también el documento DE 3042302.

20 La cantidad de base usada en la etapa (ii) es preferentemente igual o inferior a 1 eq, en particular inferior a 1 eq, más preferentemente igual o inferior a 0,8 eq, incluso más preferentemente igual o inferior a 0,6 equivalentes por 1 equivalente del compuesto II. También son preferentes las cantidades de base que son iguales o inferiores a 0,4 equivalentes, en particular iguales o inferiores a 0,2 equivalentes, específicamente iguales o inferiores a 0,1 eq por 1 equivalente del compuesto II. Preferentemente, se usan al menos 0,1 eq, más preferentemente al menos 0,2 equivalentes, en particular al menos 0,3 eq de base por 1 equivalente del compuesto II.

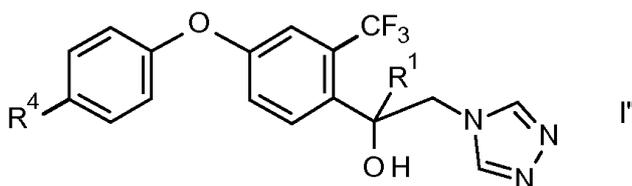
Puede ser preferente si se usa menos de 1 eq de base con relación al compuesto II. En realizaciones específicas del mismo, se usa NaOH como base, preferentemente en una cantidad tal como la dada anteriormente, en particular en una cantidad de 0,1 a 0,55 eq con relación al oxirano de fórmula II.

30 A fin de conseguir preferentemente tiempos de reacción bajos, las temperaturas son de al menos 100 °C, más preferentemente de al menos 110 °C. También es una realización someter la mezcla de reacción a reflujo. Preferentemente, la temperatura de reacción no es superior a 150 °C, en particular no superior a 130 °C. Específicamente, se usa una temperatura de reacción de 110 °C a 130 °C.

35 La cantidad de 1H-1,2,4-triazol usado en la etapa (ii) es generalmente de al menos 1 eq por mol de oxirano II. De acuerdo con una realización, el 1H-1,2,4-triazol se usa en exceso con respecto al oxirano II. Es preferente más de 1 eq a 2 eq, más preferentemente más de 1 eq a 1,8 eq, incluso más preferentemente más de 1 eq a 1,6 eq. Sobre todo por razones económicas, puede ser preferente usar al menos 1,1 eq, específicamente 1,15 eq a 1,5 eq de triazol con respecto al oxirano II.

El disolvente usado en la etapa (ii) se selecciona preferentemente entre dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y dimetilsulfóxido. El más preferente es la dimetilformamida.

40 Generalmente, un producto secundario indeseado adicional en la síntesis de los compuestos I que se puede producir en cantidades no deseadas es el triazol simétrico I", el cual se forma junto con el triazol deseado de fórmula I, dando lugar, por tanto, a menores rendimientos del producto deseado de fórmula I.



en la que R¹ y R⁴ se definen y, preferentemente, tal como se han definido anteriormente.

Se ha descubierto que si el producto de reacción I resultante de la etapa (ii) se cristaliza tal como se ha descrito de acuerdo con la invención, se puede obtener el producto I con rendimientos y purezas elevados.

5 Por consiguiente, de acuerdo con una realización preferente de la invención, los compuestos I resultantes de la etapa (ii) se cristalizan en un disolvente adecuado. Esta etapa se denomina etapa de tratamiento final (ii-1). Disolventes adecuados se seleccionan, por ejemplo, entre tolueno, *orto*-xileno, un alcohol alifático, acetonitrilo, un éster de ácido carbónico y ciclohexano, o cualquier mezcla de los mismos, en particular tolueno, un alcohol alifático y un éster de ácido carbónico, y cualquier mezcla de los mismos.

10 De acuerdo con la invención, es posible reducir la cantidad de I'' en favor del producto deseado I. Por tanto, de acuerdo con el proceso de la invención, es posible mejorar considerablemente el rendimiento del triazol I en comparación con los procesos habituales del estado de la técnica.

15 En particular, el alcohol alifático se selecciona entre metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol y cualquier mezcla de los mismos. En particular, el alcohol alifático se selecciona entre metanol y etanol y cualquier mezcla de los mismos.

Ejemplos de ésteres de ácido carbónico adecuados son acetato de n-butilo o acetato de etilo y cualquier mezcla de los mismos.

20 Por lo general, para la etapa de cristalización, el disolvente de la reacción, en particular la dimetilformamida tal como se ha descrito anteriormente, se evapora primero en gran parte, preferentemente a presión reducida. Preferentemente, se elimina al menos un 55 % del disolvente, más preferentemente al menos un 60 % del disolvente, más específicamente al menos un 70 % del disolvente. Específicamente, puede ser preferente si se elimina al menos un 80 %, más específicamente al menos un 90 % del disolvente, tal como la DMF. El disolvente se puede reciclar después para ser usado de nuevo en la etapa (ii) del proceso, si es necesario después de haberlo rectificado previamente.

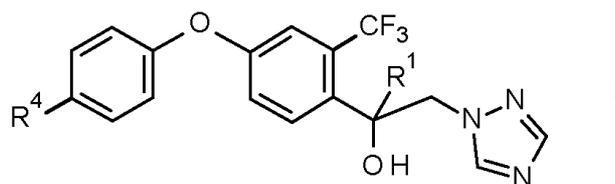
25 A continuación, se añade agua y el disolvente correspondiente adecuado tal como un éter, por ejemplo, dietil éter, diisopropil éter, metil terc-butil éter (MTBE), cloruro de metileno y/o tolueno, en particular tolueno. El acetato de etilo y/o el acetato de n-butilo pueden ser también adecuados como disolventes. Seguidamente, el producto I se obtiene preferentemente mediante cristalización directamente a partir del concentrado, por ejemplo, mezcla de reacción-tolueno. También es preferente y adecuado de acuerdo con la invención el cambio de disolvente, por ejemplo, a
30 metanol o etanol (véase más arriba) para la cristalización de los productos. De acuerdo con una realización, se añaden cristales de siembra para la etapa de cristalización.

35 Usando la etapa de cristalización inventiva en el proceso de la invención, en particular cuando se lleva a cabo las etapas (ii) del proceso, el contenido del triazol simétrico I'' no deseado se puede reducir hasta un valor igual o inferior al 10 %, más preferentemente igual o inferior al 8 %, incluso más preferentemente igual o inferior al 5 %, incluso más preferentemente igual o inferior al 2 %.

Preferentemente, la proporción del compuesto aislado I respecto al I'' es de al menos 20:1, más preferentemente de al menos 30:1, incluso más preferentemente de 50:1, más específicamente de 70:1. En particular, la proporción del compuesto I respecto al I'' es de al menos 30:1.

40 Es sorprendente en particular que la cristalización de un producto de reacción que comprende el compuesto I descrito y preferentemente descrito en el presente documento, en un éster de un ácido carbónico, tal como en particular acetato de n-butilo o acetato de etilo o cualquier mezcla de los mismos, dé como resultado una pureza muy elevada del producto, concretamente se obtiene un contenido elevado del producto deseado I.

45 Por consiguiente, la presente invención divulga un proceso para la purificación de un producto de reacción que comprende un compuesto de fórmula I, que comprende la etapa (iia) de cristalización de dicho producto de reacción en uno o más ésteres de un ácido carbónico.



en la que R¹ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈; y R⁴ es F o Cl.

Se ha descubierto que si el producto de reacción que comprende el compuesto I se cristaliza de acuerdo con la invención, se puede obtener el producto I con rendimientos y purezas elevados.

- 5 Ejemplos de ésteres de ácido carbónico adecuados son acetato de n-butilo o acetato de etilo y cualquier mezcla de los mismos.

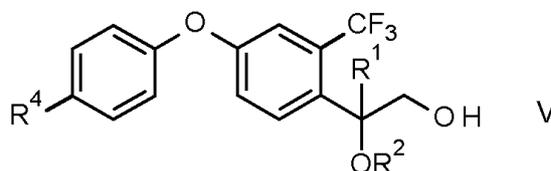
De acuerdo con una realización, se añaden cristales de siembra para la etapa de cristalización.

- 10 Usando la etapa de cristalización inventiva el contenido del triazol simétrico I' no deseado se puede reducir hasta un valor igual o inferior al 10 %, más preferentemente igual o inferior al 8 %, incluso más preferentemente igual o inferior al 5 %, incluso más preferentemente igual o inferior al 2 %.

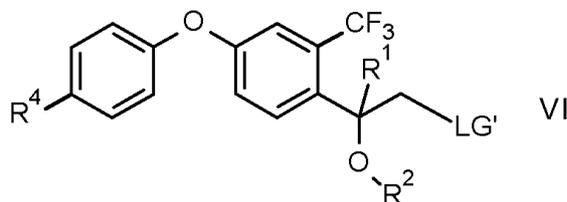
Preferentemente, la proporción del compuesto aislado I respecto al I'' es de al menos 20:1, más preferentemente de al menos 30:1, incluso más preferentemente de 50:1, más específicamente de 70:1. En particular, la proporción del compuesto I respecto al I'' es de al menos 30:1.

- 15 Tras el proceso de la invención que comprende la etapa (i), se pueden llevar a cabo también métodos habituales para hacer reaccionar adicionalmente los oxiranos II hasta los productos finales I.

Por ejemplo, el anillo epóxido de los compuestos II se puede escindir mediante reacción con alcoholes R²OH preferentemente en condiciones ácidas para dar los compuestos V:

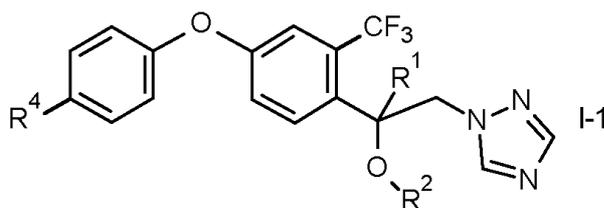


- 20 A continuación, los compuestos resultantes V se hacen reaccionar con agentes de halogenación o agentes de sulfonación tales como PBr₃, PCl₃, cloruro de mesilo, cloruro de tosilo o cloruro de tionilo, a fin de obtener compuestos VI en los que LG' es un grupo saliente que se puede sustituir de forma nucleófila tal como un halógeno, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxi y arilsulfoniloxi, preferentemente cloro, bromo o yodo, en particular preferentemente bromo o alquilsulfonilo. Los compuestos VI se hacen reaccionar después con 1H-1,2,4-triazol para obtener los compuestos I tal como es conocido en la técnica y/o tal como se ha descrito anteriormente:



- 25 Para obtener los compuestos de fórmula I, en los que el grupo alcohol está derivatizado (dando un grupo "OR²", compuestos 1-1, véanse más adelante), posteriormente se puede llevar a cabo la siguiente etapa:

(iii) derivatizar el compuesto de fórmula I de la etapa (ii) en condiciones básicas con R²-LG, en el que LG es un grupo saliente que se puede sustituir de forma nucleófila;



en la que las variables R¹ y R⁴ son tal como se han definido y, preferentemente, como se han definido en el presente documento, y en el que

5 R² es alquilo C₁-C₆, alquenoilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo C₁-C₆, fenilo, fenil-alquilo C₁-C₄, fenil-alquenoilo C₂-C₄, o fenil-alquinilo C₂-C₄;

en el que los restos alifáticos de R² no están sustituidos adicionalmente o llevan uno, dos, tres o hasta el máximo número posible de grupos R^{12a}, iguales o diferentes, que se seleccionan independientemente entre:
R^{12a} halógeno, OH, CN, nitro, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, y halogenoalcoxi C₁-C₄;

10 en el que los restos cicloalquilo y/o fenilo de R² no están sustituidos adicionalmente o llevan uno, dos, tres, cuatro, cinco o hasta el máximo número posible de grupos R^{12b}, iguales o diferentes, que se seleccionan independientemente entre:
R^{12b} halógeno, OH, CN, nitro, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halogenoalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, y halogenoalcoxi C₁-C₄.

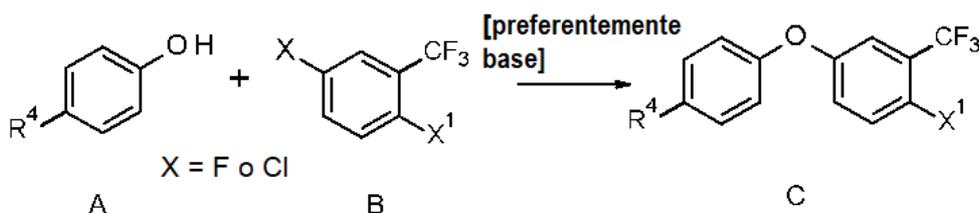
15 LG representa un grupo saliente que se puede sustituir de forma nucleófila tal como un halógeno, alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxi y arilsulfoniloxi, preferentemente cloro, bromo o yodo, en particular preferentemente bromo. Preferentemente, se usa una base en la etapa (iii) tal como, por ejemplo, NaH.

20 Disolventes adecuados son, por ejemplo, éteres, en particular éteres cíclicos. Disolventes posibles son, por ejemplo, tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano (2-Me-THF), dietil éter, TMBE (terc-butil metil éter), CPME (ciclopentil metil éter), DME (1,2-dimetoxietano) y 1,4-dioxano. Otros disolventes que pueden ser adecuados son, por ejemplo, diisopropil éter, di-n-butil éter y/o diglima. Frecuentemente el uso de THF o 2-metil-THF es particularmente adecuado. Asimismo, puede ser adecuado también usar combinaciones de dos o más disolventes diferentes tal como, por ejemplo, cualquier combinación de los disolventes enumerados anteriormente o cualquier combinación de los éteres enumerados con hidrocarburos alifáticos como n-hexano, heptano o hidrocarburos aromáticos como tolueno o xilenos.

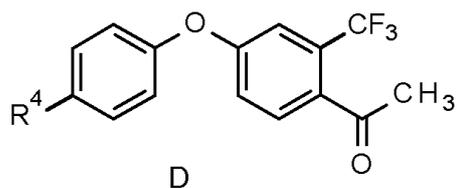
25 El experto en la materia está familiarizado con la reacción de la etapa (iii) y puede variar las condiciones de reacción de forma análoga a las síntesis conocidas.

30 Los compuestos de partida III que contienen grupos oxo para los procesos de la invención se pueden sintetizar tal como se ha descrito en la bibliografía y las solicitudes de patente mencionadas previamente. En general, el experto en la materia puede obtener los mismos mediante diversas rutas en analogía a procesos del estado de la técnica conocidos (véanse los documentos *J.Agric. Food Chem.* (2009) 57, 4854-4860; EP 0 275 955 A1; DE 40 03 180 A1; EP 0 113 640 A2; EP 0 126 430 A2). A continuación se proporcionan rutas de síntesis para obtener los precursores: Véase también el documento PCT/EP2014/076839 para las condiciones específicas del proceso.

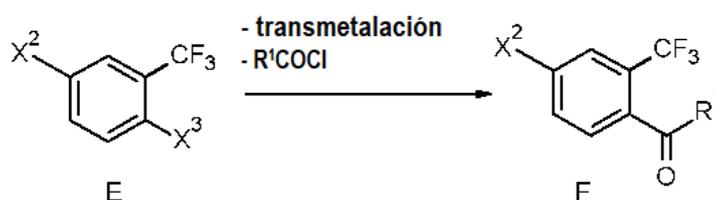
En un primer proceso, por ejemplo, se han reaccionar los fenoles A en una primera etapa con los derivados B, en los que X¹ representa I o Br, en particular Br, preferentemente en presencia de una base para dar los compuestos C.



35 A continuación, los compuestos resultantes C, en particular X¹ es Br, se transforman en reactivos de Grignard mediante la reacción con reactivos de transmetalación tales como haluros de isopropilmagnesio y después se hacen reaccionar con cloruro de acetilo, preferentemente en condiciones anhidras y preferentemente en presencia de un catalizador tal como CuCl, CuCl₂, AlCl₃, LiCl y mezclas de los mismos, a fin de obtener las acetofenonas D.

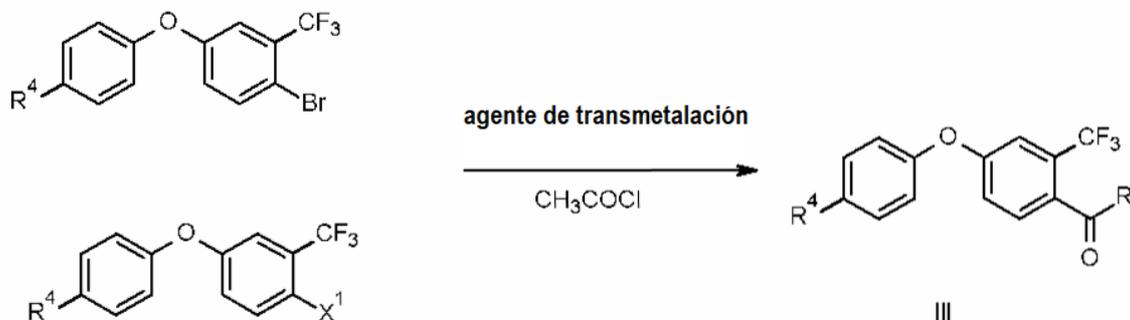


- 5 Un segundo proceso para obtener los precursores se muestra a continuación. En una primera etapa, se hace reaccionar un halo derivado E, en el que X² es halógeno, en particular F, y X³ es halógeno, en particular Br, con un agente de transmetalación tal como, por ejemplo, bromuro de isopropilmagnesio, seguido de un agente de cloruro de acilo R¹COCl (por ejemplo, cloruro de acetilo), preferentemente en condiciones anhidras y opcionalmente en presencia de un catalizador tal como CuCl, CuCl₂, AlCl₃, LiCl y mezclas de los mismos, a fin de obtener las cetonas F.



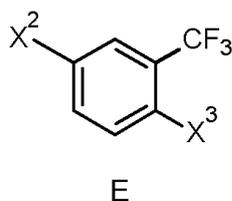
- 10 A continuación, las cetonas F se hacen reaccionar con los fenoles A, preferentemente en presencia de una base para obtener los compuestos III en los que R¹ es tal como se ha definido y, preferentemente, como se ha definido en el presente documento.

Los compuestos III también se pueden obtener en analogía al primer proceso descrito para los compuestos D (véanse más adelante las condiciones preferentes para la etapa del proceso). Esto se ilustra a continuación:

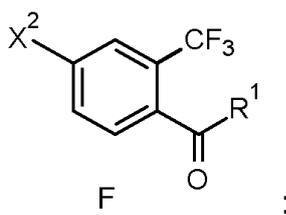


- 15 Las cetonas III se pueden obtener específicamente mediante las etapas siguientes:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (E)

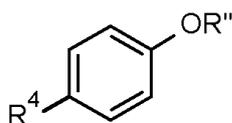


- 20 en el que X² es halógeno, en particular Cl o F, más específicamente F, y X³ es halógeno, en particular Br, con R¹-Mg-Hal o Mg y R¹C(=O)Cl en presencia de un catalizador de Cu (I) en una cantidad de 0,005 a 0,065 equivalentes molares por 1 mol del compuesto (E), para obtener los compuestos (F)



y

(b) hacer reaccionar el compuesto (F) tal como se ha definido en la etapa (a) con un derivado fenol de fórmula (A')



5

A'

en presencia de una base si R'' es hidrógeno;
en el que las variables se definen tal como sigue:

R⁴ es F o Cl;

R' es alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆; y

10 R'' es hidrógeno o un catión de metal alcalino.

De acuerdo con una realización preferente, se usa en el proceso el reactivo de Grignard R'-Mg-Hal. R' en el reactivo de Grignard es alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆, en particular se selecciona entre metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, sec-butilo y ciclopropilo. Específicamente, R' en el reactivo de Grignard se selecciona entre isopropilo, terc-butilo, sec-butilo y ciclopropilo. En una realización específica, R' es isopropilo. En una realización adicional, R' es sec-butilo. Hal representa halógeno, en particular Cl o Br. Se puede usar también más de un reactivo de Grignard en la misma reacción tal como, por ejemplo, el reactivo en el que Hal es Br junto con el correspondiente reactivo (que tiene el mismo R') en el que Hal es Cl. De acuerdo con una realización, Hal es Cl y R' en el reactivo de Grignard se selecciona entre isopropilo, terc-butilo, sec-butilo y ciclopropilo. De acuerdo con una realización adicional, Hal es Br y R' en el reactivo de Grignard se selecciona entre isopropilo, terc-butilo, sec-butilo y ciclopropilo. En una realización preferente, en el proceso de la invención el reactivo de Grignard es (iso-propil)-Mg-Cl o (iso-propil)-Mg-Br. En una realización preferente adicional, en el proceso de la invención el reactivo de Grignard es (sec-butil)-Mg-Cl o (sec-butil)-Mg-Br.

Preferentemente, el reactivo de Grignard se usa en una cantidad de 1 eq a 2 eq, en particular de 1,1 a 1,8 eq, más específicamente de 1,2 a 1,6 eq, con respecto a un equivalente del compuesto (E). En particular, las cantidades de 1,3 a 1,5, más particularmente de 1,2 a 1,4 por mol de compuesto (E) pueden ser favorables de acuerdo con la presente invención. Normalmente, el reactivo de Grignard se usa en exceso, preferentemente en ligero exceso.

En el cloruro de carbonilo R¹C(=O)Cl, R¹ es alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₈, en particular seleccionado entre CH₃, CH(CH₃)₂ y ciclopropilo.

El cloruro de carbonilo R¹C(=O)Cl se usa preferentemente en una cantidad equimolar o en exceso en comparación con el reactivo de fórmula (E). Específicamente, el cloruro de carbonilo se usa en una cantidad de 1 eq a 3 eq, en particular de 1,1 a 2,5 eq, más específicamente de 1,2 a 2 eq, con respecto a un equivalente del compuesto (E). En particular, las cantidades de 1,3 a 1,8 eq, más específicamente de 1,4 a 1,6 eq por mol de compuesto (E) pueden ser favorables de acuerdo con la presente invención. Normalmente, el cloruro de carbonilo se usa en exceso, preferentemente en ligero exceso.

El reactivo de Grignard se añade de una forma que es habitual para el experto en la técnica. En particular, se puede añadir en forma de solución en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, dietil éter y 2-metil-tetrahidrofurano.

Ejemplos de disolventes adecuados para la etapa (a) son disolventes orgánicos apróticos tales como, por ejemplo, dietil éter, tetrahidrofurano (THF), metil terc-butil éter (MTBE), tolueno, *orto*-xileno, *meta*-xileno, *para*-xileno y mezclas de los mismos.

5 La temperatura de reacción cuando se añade el reactivo de Grignard se mantiene preferentemente a un máximo de 50 °C, en particular a un máximo de 40 °C, más preferentemente a un máximo de 35 °C. Por lo general, es preferente tener una temperatura de reacción de 20 °C a 45 °C, en particular de temperatura ambiente a 45 °C, en particular de 25 °C a 40 °C. En una realización adicional, la temperatura es de 20 °C a 35 °C, específicamente de 25 °C a 30 °C.

10 Un catalizador de Cu (I) adecuado para el proceso de la invención es una sal de Cu (I) o un óxido de Cu (I), en particular una sal de Cu (I) tal como Cu(I)Cl o Cu(I)Br o cualquier mezcla de los mismos. De acuerdo con una realización específica, se usa Cu(I)Cl. En esta realización, el catalizador de Cu (I) está presente en una cantidad de 0,005 a 0,065 equivalentes molares por 1 mol del compuesto (E). Puede ser preferente si se usan de 0,005 a 0,055 equivalentes molares por 1 mol del compuesto (E). Asimismo, puede ser preferente si se usan de 0,055 a 0,045 equivalentes molares por 1 mol del compuesto (E), más específicamente de 0,005 a 0,04 equivalentes molares por 1 mol del compuesto (E). En particular, la cantidad de catalizador de Cu (I) es de 0,01 a 0,03 equivalentes molares por 1 mol del compuesto (E), más en particular de 0,015 a 0,025 equivalentes molares, incluso más en particular de 0,015 a 0,02 por 1 mol del compuesto (E), específicamente de 0,018 a 0,023 equivalentes molares por 1 mol del compuesto (E). De acuerdo con una realización, el catalizador de Cu (I) se añade en varias porciones a la mezcla de reacción, por ejemplo en dos porciones de la mitad de la cantidad total.

20 Ejemplos de disolventes adecuados para la etapa (b) son disolventes orgánicos apróticos tales como, por ejemplo, dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), dimetilimidazolidinona (DMI), tolueno, *o*-xileno, dimetilacetamida (DMA) y cualquier mezcla de los mismos. En particular, son específicamente adecuados la DMF, la NMP, el tolueno y la DMA o cualquier mezcla, más específicamente la DMF.

25 La base usada en la etapa (b) es preferentemente una base inorgánica, de acuerdo con una realización, seleccionada entre NaOH, KOH, Na₂CO₃ y K₂CO₃, más específicamente entre Na₂CO₃ y K₂CO₃. De acuerdo con una realización particular, se usa Na₂CO₃. De acuerdo con otra realización particular, se usa K₂CO₃.

La base se puede usar en forma sólida o en forma de una solución, por ejemplo, en forma de una solución acuosa.

30 Los reactivos para la etapa (b) se añaden preferentemente a temperatura ambiente y la temperatura de reacción se eleva después, en la que la temperatura de reacción, una vez que se han añadido los reactivos, se mantiene preferentemente a un máximo de 150 °C, en particular a un máximo de 140 °C, más preferentemente a un máximo de 130 °C. Por lo general, es preferente tener una temperatura de reacción de 20 °C a 135 °C, en particular de 50 °C a 135 °C, más en particular de 100 °C a 130 °C.

Véase el documento PCT/EP2014/076839 para los detalles de las condiciones.

35 Los compuestos de partida (E) se pueden sintetizar tal como es conocido por el experto en la técnica o pueden estar también parcialmente disponibles en el mercado.

Si los componentes individuales no se pueden obtener directamente mediante las rutas descritas previamente, estos se pueden preparar mediante derivatización de otros compuestos.

40 En caso de que sea adecuado un tratamiento de la mezcla de reacción en cualquier etapa de reacción del proceso de la invención o los otros procesos descritos, si es apropiado, se puede llevar a cabo mediante procedimientos conocidos de forma general por el experto en la técnica. Normalmente, la mezcla de reacción se extrae con un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xilenos) y el residuo se purifica, si es apropiado, mediante recristalización y/o cromatografía.

45 En las definiciones de las variables dadas en el presente documento, se usan términos colectivos que son generalmente representativos de los sustituyentes en cuestión. La expresión "C_n-C_m" indica el número de átomos de carbono posible en cada caso en el sustituyente o resto sustituyente en cuestión.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

50 La expresión "alquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado ramificado o de cadena lineal que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo,

1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo. Análogamente, la expresión "alquilo C₂-C₄" se refiere a un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de 2 a 4 átomos de carbono tal como etilo, propilo (n-propilo), 1-metiletilo (isopropilo), butilo, 1-metilpropilo (sec-butilo), 2-metilpropilo (isobutilo), 1,1-dimetiletilo (terc-butilo).

5 La expresión "haloalquilo C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como se ha definido previamente, en el que algunos o la totalidad de los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden estar sustituidos por átomos de halógeno, tal como se ha mencionado anteriormente. Ejemplos son grupos "haloalquilo C₁-C₂" tales como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo o pentafluoroetilo.

15 La expresión "alqueno C₂-C₆" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, ramificado o de cadena lineal, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición. Ejemplos son grupos "alqueno C₂-C₄" tales como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo.

La expresión "alquino C₂-C₆" se refiere a un radical hidrocarburo insaturado, ramificado o de cadena lineal, que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace. Ejemplos son grupos "alquino C₂-C₄" tales como etinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo (propargilo), but-1-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, 1-metil-prop-2-inilo.

20 La expresión "cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a radicales hidrocarburo saturados monocíclicos que tienen de 3 a 8 átomos de carbono como miembros del anillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo.

La expresión "cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo C₁-C₄" se refiere a un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (tal como se ha definido anteriormente), en el que un átomo de hidrógeno del radical alquilo está sustituido con un radical cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono (tal como se ha definido anteriormente).

25 La expresión "alcoxi C₁-C₆" se refiere a un grupo alquilo ramificado o de cadena lineal que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y que está unido mediante un oxígeno, en cualquier posición en el grupo alquilo. Ejemplos son grupos "alcoxi C₁-C₄" tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metil-propoxi, 2-metil-propoxi o 1,1-dimetiletoxi.

30 La expresión "haloalcoxi C₁-C₆" se refiere a un radical alcoxi C₁-C₆ tal como se ha definido anteriormente en el que algunos o la totalidad de los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden estar sustituidos por átomos de halógeno, tal como se ha mencionado anteriormente. Ejemplos son grupos "haloalcoxi C₁-C₄" tales como OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, OCH₂Cl, OCHCl₂, OCCl₃, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-yodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, OC₂F₅, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 2-bromopropoxi, 3-bromopropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 3,3,3-tricloropropoxi, OCH₂-C₂F₅, OCF₂-C₂F₅, 1-fluorometil-2-fluoroetoxi, 1-clorometil-2-cloroetoxi, 1-bromometil-2-bromoetoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi o nonafluorobutoxi.

40 La expresión "fenil-alquilo C₁-C₆" se refiere a un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (tal como se ha definido anteriormente) en el que un átomo de hidrógeno del radical alquilo está sustituido con un radical fenilo. Análogamente, las expresiones "fenil-alqueno C₂-C₆" y "fenil-alquino C₂-C₆" se refieren a un alqueno o un alquino, respectivamente en el que un átomo de hidrógeno de los radicales anteriormente mencionados está sustituido con un radical fenilo.

45 Los significados y significados preferentes descritos a continuación para las variables R¹, R² y R⁴ son aplicables para los compuestos y a los precursores de los compuestos I y productos secundarios en cualquiera de los procesos de la invención detallados previamente.

50 R² en los compuestos I-1 preparados de acuerdo con la presente invención, o en precursores de los mismos, es tal como se ha definido previamente. Realizaciones particularmente preferentes de R² de acuerdo con la invención se dan en la Tabla P2 siguiente, en la que cada línea de las líneas P2-1 a P2-87 se corresponde con una realización particular de la invención, en la que las líneas P2-1 a P2-87 están también en cualquier combinación preferente de la presente invención.

Tabla P2

| línea | R ² |
|-------|--|
| P2-1 | CH ₃ |
| P2-2 | CH ₂ CH ₃ |
| P2-3 | CH(CH ₃) ₂ |
| P2-4 | CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| P2-5 | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| P2-6 | CH ₂ CH(CH ₃) ₂ |
| P2-7 | CF ₃ . |
| P2-8 | CHF ₂ |
| P2-9 | CFH ₂ |
| P2-10 | CCl ₃ . |
| P2-11 | CHCl ₂ |
| P2-12 | CClH ₂ |
| P2-13 | CH ₂ CF ₃ |
| P2-14 | CH ₂ CHF ₂ |
| P2-15 | CH ₂ CCl ₃ |
| P2-16 | CH ₂ CHCl ₂ |
| P2-17 | CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃ |
| P2-18 | CH(CH ₃)OCH ₂ CH ₃ |
| P2-19 | CH(CH ₃)OCH ₃ |
| P2-20 | CH ₂ OCH ₃ |
| P2-21 | CH ₂ CH ₂ OCH ₃ |
| P2-22 | CH ₂ OCF ₃ |
| P2-23 | CH ₂ CH ₂ OCF ₃ |
| P2-24 | CH ₂ OCCL ₃ |
| P2-25 | CH ₂ CH ₂ OCCL ₃ |

| línea | R ² |
|-------|--|
| P2-26 | CH ₂ CH ₂ OH |
| P2-27 | CH ₂ OH |
| P2-28 | CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH, |
| P2-29 | CH(CH ₃)CH ₂ OH |
| P2-30 | CH ₂ CH(CH ₃)OH |
| P2-31 | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH |
| P2-32 | CH ₂ CN, |
| P2-33 | CH ₂ CH ₂ CN, |
| P2-34 | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN, |
| P2-35 | CH(CH ₃)CH ₂ CN, |
| P2-36 | CH ₂ CH(CH ₃)CN, |
| P2-37 | CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CN |
| P2-38 | CH=CH ₂ |
| P2-39 | C(CH ₃)=CH ₂ |
| P2-40 | CH=CHCH ₃ |
| P2-41 | CH ₂ CH=CH ₂ |
| P2-42 | CH ₂ CH=CHCH ₃ |
| P2-43 | CH ₂ C(CH ₃)=CH ₂ |
| P2-44 | C(CH ₃)=CH(CH ₃) |
| P2-45 | C(CH ₃)=C(CH ₃) ₂ |
| P2-46 | CH=C(CH ₃) ₂ |
| P2-47 | CH=C(Cl) ₂ |
| P2-48 | C(CH ₃)=CH ₂ |
| P2-49 | CH ₂ C(Cl)=CH ₂ |
| P2-50 | CH ₂ C(H)=CHCl |

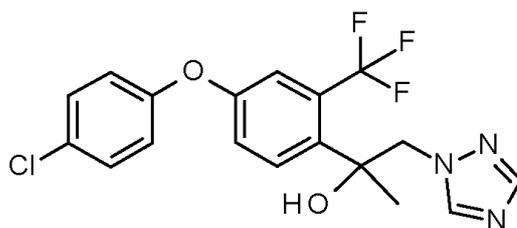
| línea | R ² |
|-------|--|
| P2-51 | CH=CHCH ₂ OH |
| P2-52 | CH=C(CH ₃)OH |
| P2-53 | CH=CHOCH ₃ |
| P2-54 | CH=CHCH ₂ OCH ₃ |
| P2-55 | CH ₂ CH=CHCH ₂ OCH ₃ |
| P2-56 | CH=CHOCHF ₃ |
| P2-57 | CH=CHCH ₂ OCF ₃ |
| P2-58 | CH=HOCCl ₃ |
| P2-59 | CH=CHCH ₂ OCCL ₃ |
| P2-60 | CH ₂ CH=CH(C ₃ H ₅) |
| P2-61 | CH ₂ CH=CH(C ₄ H ₇) |
| P2-62 | CH ₂ CH=CH(1-Cl-C ₃ H ₄) |
| P2-63 | CH ₂ CH=CH(1-F-C ₃ H ₄) |
| P2-64 | C≡CH |
| P2-65 | CH ₂ C≡CH |
| P2-66 | CH ₂ C≡CCH ₃ |
| P2-67 | CH ₂ C≡CCH ₂ CH ₃ |
| P2-68 | CH ₂ C≡CCl |
| P2-69 | CH ₂ C≡CF |

| línea | R ² |
|-------|--|
| P2-70 | CH ₂ C≡C-I |
| P2-71 | CH ₂ C≡CCH ₂ OH |
| P2-72 | C≡COCH ₃ |
| P2-73 | CH ₂ C≡COCH ₃ |
| P2-74 | CH ₂ C≡CCCH ₂ OCH ₃ |
| P2-75 | C≡COCF ₃ |
| P2-76 | CH ₂ C≡COCF ₃ |
| P2-77 | C≡COCCl ₃ |
| P2-78 | CH ₂ C≡COCCl ₃ |
| P2-79 | CH ₂ -(ciclopropil) |
| P2-80 | CH ₂ -(ciclobutil) |
| P2-81 | CH ₂ -(1-Cl-ciclopropil) |
| P2-82 | CH ₂ -(1-F-ciclopropil) |
| P2-83 | CH ₂ C ₆ H ₅ |
| P2-84 | CH ₂ -(4-Cl)-C ₆ H ₄ |
| P2-85 | CH ₂ -(4-F)-C ₆ H ₄ |
| P2-86 | CH ₂ -(4-CH ₃)-C ₆ H ₄ |
| P2-87 | CH ₂ -(4-OCH ₃)-C ₆ H ₄ |

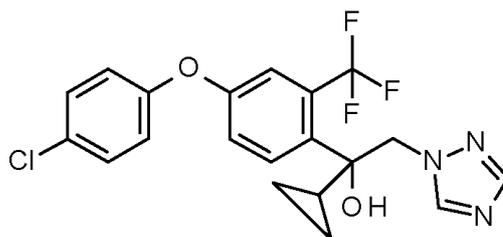
Específicamente, los siguientes compuestos IC.1 a IC.8 se pueden preparar ventajosamente usando el proceso de acuerdo con la presente invención:

5

compuesto IC.1: 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol; (R¹ = metil, R⁴ = Cl, R² = H)

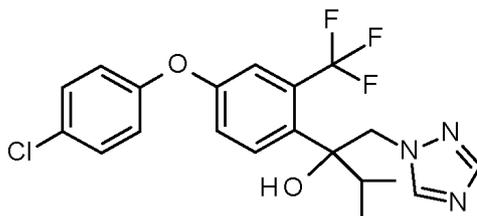


compuesto IC.2: 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-ciclopropil-2-(1,2,4-triazol-1-il)etanol; (R¹, R⁴ = Cl, R² = H)

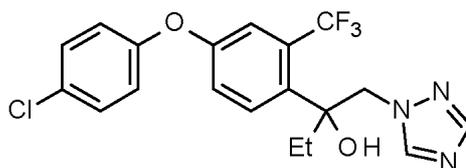


10

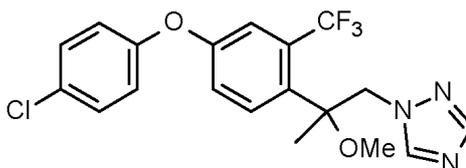
compuesto IC.3: 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-3-metil-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol; ($R^1 = i\text{-propil}$, $R^4 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{H}$)



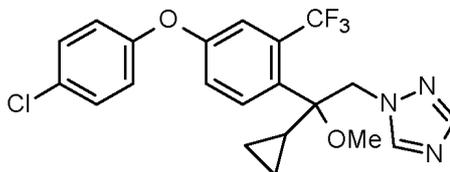
5 compuesto IC.4: 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol; ($R^1 = \text{etil}$, $R^4 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{H}$)



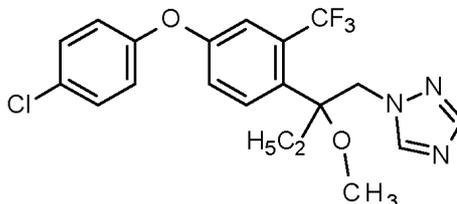
compuesto IC.5: 1-[2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metoxi-propil]-1,2,4-triazol; ($R^1 = \text{metil}$, $R^4 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{CH}_3$)



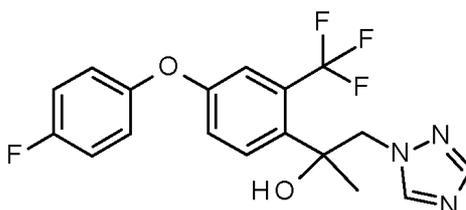
10 compuesto IC.6: 1-[2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-ciclopropil-2-metoxietil]-1,2,4-triazol; (R^1 , $R^4 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{CH}_3$)



compuesto IC.7: 1-[2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metoxi-butil]-1,2,4-triazol; ($R^1 = \text{etil}$, $R^4 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{CH}_3$)



15 compuesto IC.8: 2-[4-(4-fluorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol; ($R^1 = \text{metil}$, $R^4 = \text{F}$, $R^2 = \text{H}$)



Véase también el documento WO 2013/007767.

5 Los compuestos I comprenden centros quirales y se obtienen generalmente en forma de racematos. Los enantiómeros R- y S- de los compuestos se pueden separar y aislar en forma pura con métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, usando HPLC quiral. Asimismo, los compuestos I pueden estar presentes en diferentes modificaciones cristalinas, las cuales pueden diferir en cuanto a su actividad biológica.

Además, usando la etapa de cristalización de la invención se pueden producir solvatos, en particular a partir de uno cualquiera de los compuestos IC.1 a IC.8, los cuales están comprendidos igualmente en la presente invención. Un aspecto adicional de la invención, por tanto, es un solvato cristalino del compuesto I, en particular un solvato cristalino con un compuesto I seleccionado entre IC.1, IC.2, IC.3, IC.4, IC.5, IC.6, IC.7 e IC.8.

10 El proceso de la presente invención permite preparar una forma cristalina específica del 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-3-metil-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol (compuesto IC.3), denominada forma A del compuesto IC.3 en lo sucesivo en el presente documento, la cual tiene propiedades beneficiosas. Véase también el documento PCT/EP2013/077083.

El IC.3 es conocido a partir del documento WO 2013/007767.

15 La forma A del compuesto IC.3 se puede caracterizar por su difractograma de rayos X en polvo a 25 °C usando la radiación Cu-K α . Dicho difractograma de rayos X en polvo muestra al menos seis, en particular al menos 8, más en particular al menos 10 o 12 y, especialmente, todas las catorce posiciones de pico siguientes, dadas en la Tabla 1a siguiente como valores 2 θ y distancias interplanares:

Tabla 1a: Reflexiones relevantes en el patrón de XRPD de la forma A del compuesto IC.3

| | |
|------------------------|-------|
| Valores 2 θ [°] | d [Å] |
| 6,26 \pm 0,2 | 14,11 |
| 11,68 \pm 0,2 | 7,58 |
| 12,52 \pm 0,2 | 7,07 |
| 13,64 \pm 0,2 | 6,49 |
| 14,69 \pm 0,2 | 6,03 |
| 18,84 \pm 0,2 | 4,71 |
| 19,36 \pm 0,2 | 4,59 |
| Valores 2 θ [°] | d [Å] |
| 20,44 \pm 0,2 | 4,35 |
| 21,32 \pm 0,2 | 4,17 |
| 22,02 \pm 0,2 | 4,04 |
| 22,99 \pm 0,2 | 3,87 |
| 24,18 \pm 0,2 | 3,68 |
| 25,22 \pm 0,2 | 3,53 |
| 25,68 \pm 0,2 | 3,47 |

20 La Forma cristalina A del compuesto IC.3 es fácil de manejar puesto que, durante la producción, se obtiene la forma A en forma de cristales discretos o cristalitas que tienen un tamaño de partícula aumentado. El aumento del tamaño de partícula y el hábito compacto de la forma A facilitan la filtración de las aguas madre y permiten un secado más fácil del material sólido. La forma A pura del compuesto IC.3 es probable que muestre una mayor estabilidad con respecto a la conversión a otra modificación. La estabilidad de las formulaciones que contienen el compuesto IC.3 en su forma A es probablemente mayor que la estabilidad de las formulaciones que contienen mezclas o modificaciones diferentes del compuesto IC.3. La expresión "forma A pura" debe entenderse que se refiere a que la proporción de la modificación en cuestión, basada en la cantidad total del compuesto IC.3, es de al menos un 80 % en peso, en particular de al menos un 90 % en peso y, especialmente, de al menos un 95 % en peso. Asimismo, la forma A del compuesto IC.3 puede mostrar una o más de una de las propiedades siguientes: solubilidad, presión de vapor, velocidad de disolución, estabilidad frente al cambio de fase a una modificación diferente, estabilidad durante la molienda, estabilidad de la suspensión, propiedades ópticas y mecánicas, higroscopicidad, forma y tamaño del cristal, filtrabilidad, densidad, punto de fusión, estabilidad a la descomposición, color o, incluso, reactividad química o actividad biológica.

Los estudios de monocristales de la forma A demuestran que la estructura cristalina subyacente es monoclinica. La celda unitaria tiene el grupo espacial $P2_1/n$. Los datos característicos de la estructura cristalina de la forma A (determinada a 100 K, radiación Cu-K α) se recogen en la siguiente Tabla 1b.

Tabla 1b: Características cristalográficas de la forma A del compuesto IC.3

| Parámetro | forma A |
|--|---------------------------|
| clase | Monoclinica |
| grupo espacial | $P2_1/n$ |
| a | 8,0285(2) Å |
| b | 27,8467(6) Å |
| c | 9,1925(2) Å |
| α | 90° |
| β | 103,3169(10)° |
| γ | 90° |
| volumen | 1991,32(8) Å ³ |
| Z | 4 |
| factor R | 2,80 % |
| a, b, c = longitud de la celda unitaria α , β , γ = ángulo de la celda unitaria Z = número de moléculas en la celda unitaria | |

5

La forma A del compuesto IC.3 muestra un termograma con un pico de fusión característico en el intervalo de 109 a 116 °C. El punto de fusión, determinado como el inicio del pico de fusión, se encuentra normalmente en el intervalo de aproximadamente 114 °C a 115 °C. Los valores citados en el presente documento se refieren a valores determinados mediante calorimetría diferencial (calorimetría diferencial de barrido: DSC, bandejas de aluminio onduladas pero con orificios de ventilación, velocidad de calentamiento de 10 K/min, purgadas con 150 ml/min de nitrógeno)

10

Se preparó la forma A del compuesto IC.3 mediante el ejemplo M3 descrito más adelante en el presente documento, seguido de la cristalización en una solución de compuesto IC.3 en un alcohol inferior, tal como metanol. Preferentemente, la cristalización se consigue mediante enfriamiento de una solución caliente del compuesto IC.3 en el alcohol. Preferentemente, la solución caliente tiene una temperatura de al menos 50 °C, por ejemplo, de 50 a 70 °C. Preferentemente, el enfriamiento se realiza con una velocidad de enfriamiento controlada, siendo en particular la velocidad de enfriamiento de 1 a 20 k/h, en particular de 2 a 10 k/h. Se obtuvieron monocristales de la forma A del compuesto IC.3 mediante difusión de heptano en una solución del compuesto IC.3 en 2-propanol.

15

La cristalización de la forma A se puede promover o acelerar sembrando cristales de siembra de la forma A del compuesto IC.3, por ejemplo añadiendo cristales de siembra de la forma A antes o durante la cristalización. Si se añaden los cristales de siembra durante la cristalización, la cantidad de los mismos es normalmente de un 0,001 a un 10 % en peso, frecuentemente de un 0,005 a un 5 % en peso, en particular de un 0,01 a un 1 % en peso y especialmente de un 0,05 a un 0,5 % en peso, basado en la cantidad total de compuesto IC.3 que se va a cristalizar.

20

La forma A del compuesto IC.3 es adecuada como fungicida, es decir, para controlar hongos dañinos, en particular para controlar hongos fitopatógenos.

25

Se han descubierto otras formas del compuesto IC.3, específicamente las formas B, C y D. Estas representan aspectos separados de la presente invención.

La forma B del compuesto IC.3 se puede obtener mediante enfriamiento intensivo en disolventes aromáticos (por ejemplo tolueno o *p*-xileno).

30

Tabla 2a: Reflexiones relevantes en el patrón de XRPD de la forma B del compuesto IC.3

| valores 2θ [°] | d [Å] |
|-----------------------|---------|
| 5,47 \pm 0,2 | 16,15 |
| 5,80 \pm 0,2 | 15,23 |

| | |
|-------------|-------|
| 8,74 ± 0,2 | 10,11 |
| 11,05 ± 0,2 | 8,01 |
| 14,68 ± 0,2 | 6,03 |
| 16,63 ± 0,2 | 5,33 |
| 22,27 ± 0,2 | 3,99 |
| 23,65 ± 0,2 | 3,76 |
| 26,66 ± 0,2 | 3,34 |
| 26,98 ± 0,2 | 3,30 |
| 27,70 ± 0,2 | 3,22 |
| 27,96 ± 0,2 | 3,19 |

La forma C se puede obtener mediante evaporación de soluciones del compuesto IC.3 en diversos disolventes, con frecuencia junto con la forma A. Se obtienen monocristales del experimento de evaporación con DMF.

Tabla 3a: Reflexiones relevantes en el patrón de XRPD de la forma C del compuesto IC.3

| valores 2θ [°] | d [Å] |
|-----------------------|---------|
| 13,03 ± 0,2 | 6,79 |
| 13,73 ± 0,2 | 6,45 |
| 14,23 ± 0,2 | 6,23 |
| 15,04 ± 0,2 | 5,89 |
| 16,10 ± 0,2 | 5,51 |
| 17,52 ± 0,2 | 5,06 |
| 17,86 ± 0,2 | 4,97 |
| 18,14 ± 0,2 | 4,89 |
| 18,85 ± 0,2 | 4,71 |
| 20,39 ± 0,2 | 4,36 |
| 20,72 ± 0,2 | 4,29 |
| 22,79 ± 0,2 | 3,90 |
| 25,29 ± 0,2 | 3,52 |

5

Tabla 3b: Datos cristalográficos de la forma C del compuesto IC.3

| | |
|--------------------|--------------------------|
| Parámetro | |
| sistema cristalino | triclínico |
| grupo espacial | $P1$ |
| a | 7,0177(17) Å |
| b | 14,454(4) Å |
| c | 20,482(5) Å |
| α | 70,207(14)° |
| β | 85,473(14)° |
| γ | 89,391(16)° |
| volumen | 1948,5(9) Å ³ |
| Z | 4 |
| factor R | 20,9 % |

a, b, c = longitud de los lados de la celda unitaria

α , β , γ = ángulos de la celda unitaria

Z = número de moléculas en la celda unitaria

La forma D se puede obtener mediante evaporación de una solución de IC.3 en DMSO.

Tabla 4a: Reflexiones relevantes en el patrón de XRPD de la forma D del compuesto IC.3

| valores 2θ [°] | d [Å] |
|-----------------------|---------|
| 6,10 ± 0,2 | 14,48 |
| 7,93 ± 0,2 | 11,16 |
| 11,03 ± 0,2 | 8,02 |
| 12,16 ± 0,2 | 7,28 |
| 15,69 ± 0,2 | 5,65 |
| 15,95 ± 0,2 | 5,56 |
| 17,60 ± 0,2 | 5,04 |
| 18,26 ± 0,2 | 4,86 |
| 19,10 ± 0,2 | 4,65 |
| 21,49 ± 0,2 | 4,14 |
| 23,49 ± 0,2 | 3,79 |
| 23,89 ± 0,2 | 3,73 |
| 24,27 ± 0,2 | 3,67 |
| 25,22 ± 0,2 | 3,53 |
| 26,01 ± 0,2 | 3,43 |
| 26,68 ± 0,2 | 3,34 |

5 Las formas A, B, C y D del IC.3 son adecuadas como fungicidas, es decir, para controlar hongos dañinos y, en particular, para controlar hongos fitopatógenos. Estas pueden mostrar ventajas con respecto a sus propiedades de manejo y de formulación. Por consiguiente, la invención se refiere al uso de la forma o las formas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3 para controlar hongos dañinos y, en particular, para controlar hongos fitopatógenos.

10 La invención, por tanto, igualmente se refiere a composiciones agroquímicas que contienen la forma o las formas cristalinas A, B, C y/o D del compuesto IC.3 y también uno o más adyuvantes usados convencionalmente para la formulación de agentes de protección de plantas, en particular agentes de protección de plantas en forma de concentrados en suspensión acuosa (los denominados SC) o concentrados en suspensión no acuosa (los denominados OD), y agentes de protección de plantas en forma de polvos (los denominados WP) y gránulos (los denominados WG) dispersables en agua.

15 La invención se refiere también a un método para controlar hongos dañinos, en particular para controlar hongos fitopatógenos, comprendiendo el método tratar el hongo o las plantas, el suelo, las semillas o materiales inanimados con la forma o formas cristalinas A, B, C y/o D del compuesto IC.3, preferentemente en forma de una preparación de la sustancia activa adecuada que se usa en las plantas, su hábitat y/o las semillas.

20 Se pueden usar para combatir un amplio espectro de hongos fitopatógenos, incluyendo los hongos que habitan en el suelo, que se derivan especialmente de las clases de los *Plasmodiophoromycetes*, *Peronosporomycetes* (sin. *Oomycetes*), *Chytridiomycetes*, *Zygomycetes*, *Ascomycetes*, *Basidiomycetes* y *Deuteromycetes* (sin. *Fungi imperfecti*). Algunas son sistémicamente eficaces y se pueden usar para la protección de cultivos como fungicidas foliares, fungicidas para el tratamiento de semillas y fungicidas del suelo. Además, son adecuadas para controlar hongos dañinos que aparecen, entre otros, en la madera o las raíces de las plantas.

25 Son particularmente importantes en el control de una multitud de hongos fitopatógenos en varias plantas cultivadas, tales como cereales, por ejemplo, trigo, centeno, cebada, triticale, avena o arroz; remolacha, por ejemplo, remolacha azucarera o remolacha forrajera; frutas, tales como frutas de pepita, frutas de hueso o frutas rojas, por ejemplo, manzanas, peras, ciruelas, melocotones, almendras, cerezas, fresas, frambuesas, moras o grosellas; plantas leguminosas, tales como lentejas, guisantes, alfalfa o soja; plantas oleaginosas, tales como colza, mostaza, olivo, girasol, coco, semillas de cacao, ricino, palma oleaginosa, nueces molidas o semillas de soja; cucurbitáceas, tales como calabazas, pepinos o melones; plantas fibrosas, tales como algodón, lino, cáñamo o yute; frutos cítricos, tales como naranjas, limones, pomelos o mandarinas; verduras, tales como espinacas, lechuga, espárragos, coles, zanahorias, cebollas, tomates, patatas, cucurbitáceas o paprika; plantas lauráceas, tales como aguacates, canela o alcanfor; plantas de materia prima y energía, tales como maíz, soja, colza, caña de azúcar o palma oleaginosa; 30 maíz; tabaco; nueces; café; té; plátanos; vides (uvas de mesa y vides de uva para zumo de uva); lúpulo; hierba para césped; hoja dulce (denominada también estevia); plantas de caucho naturales o plantas ornamentales y de 35

silvicultura, tales como flores, arbustos, árboles de hoja ancha o perennes, por ejemplo, coníferas; y en el material de propagación de las plantas, tales como semillas, y el material de cultivo de estas plantas.

5 Se pueden usar también para proteger el material de propagación de las plantas frente a la infección con hongos fitopatógenos. La expresión "material de propagación de las plantas" se debe entender que denota todas las partes generativas de la planta tales como semillas y material vegetativo de la planta tal como esquejes y tubérculos (por ejemplo, patatas), que se pueden usar para la multiplicación de la planta. Esto incluye semillas, raíces, frutos, tubérculos, bulbos, rizomas, brotes, retoños y otras partes de las plantas, incluyendo plántulas y plantas jóvenes, que se han de trasplantar después de la germinación o después de emerger del suelo. Estas plantas jóvenes se pueden proteger también antes del trasplante mediante un tratamiento parcial o total por inmersión o vertido.

10 Se pueden usar también para controlar hongos dañinos en la protección de productos almacenados o cosecha y en la protección de materiales. La expresión "protección de materiales" se debe entender que denota la protección de materiales técnicos e inanimados, tales como adhesivos, pegamentos, madera, papel y cartón, textiles, cuero, dispersiones de pintura, plásticos, lubricantes de refrigeración, fibras o tejidos, frente a la infestación y destrucción por microorganismos dañinos, tales como hongos y bacterias. Así como la protección de madera y otros materiales.

15 Asimismo, dichas formas cristalinas del compuesto IC.3 y las composiciones agroquímicas que contienen las mismas se pueden usar también en cultivos los cuales, a través de métodos de reproducción que incluyen la ingeniería genética, son resistentes al ataque de hongos o insectos. Las plantas que han sido modificadas mediante reproducción, mutagénesis o ingeniería genética, por ejemplo, se han vuelto tolerantes a aplicaciones de clases específicas de herbicidas tales como herbicidas de auxina tal como dicamba o 2,4-D; herbicidas blanqueadores, tales como inhibidores de la hidroxifenilpiruvato dioxigenasa (HPPD), inhibidores de la fitoeno desaturasa (PDS); inhibidores de la acetolactasa sintasa (ALS) tales como sulfonil ureas o imidazolinonas; inhibidores de la enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa (EPSPS), tal como el glifosato; inhibidores de la glutamina sintetasa (GS) tales como el glufosinato; inhibidores de la protoporfirinogeno-IX oxidasa; inhibidores de la biosíntesis de lípidos, tales como inhibidores de la acetil CoA carboxilasa (ACCase); o herbicidas de oxinilo (es decir bromoxinilo o cloroxinilo), como resultado de métodos convencionales de reproducción o ingeniería genética. Además, las plantas se han vuelto resistentes a múltiples clases de herbicidas mediante múltiples modificaciones genéticas, tales como resistencia al glifosato y al glufosinato, o al glifosato y a un herbicida de otra clase tal como inhibidores de la ALS, inhibidores de la HPPD, herbicidas de auxina, o inhibidores de la ACCase. Estas tecnologías de resistencia a herbicidas se describen, por ejemplo, en los documentos *Pest Managem. Sci.* 61, 2005, 246; 61, 2005, 258; 61, 2005, 277; 61, 2005, 269; 61, 2005, 286; 64, 2008, 326; 64, 2008, 332; *Weed Sci.* 57, 2009, 108; *Austral. J. Agricult. Res.* 58, 2007, 708; *Science* 316, 2007, 1185; y las referencias citadas en los mismos. Diversas plantas cultivadas se han hecho tolerantes a herbicidas mediante métodos convencionales de reproducción (mutagénesis), por ejemplo, la colza de verano Clearfield® (Canola, BASF SE, Alemania) que es tolerante a imidazolinonas, por ejemplo imazamox, o los girasoles ExpressSun® (DuPont, EE.UU.) que son tolerantes a sulfonil ureas, por ejemplo tribenurón. Se ha usado métodos de ingeniería genética para hacer que plantas cultivadas tales como soja, algodón, maíz, remolachas o colza sean tolerantes a herbicidas tales como glifosato y glufosinato, algunos de las cuales están disponibles en el mercado con los nombres comerciales RoundupReady® (tolerante al glifosato, Monsanto, EE.UU.), Cultivance® (tolerante a imidazolinona, BASF SE, Alemania) y LibertyLink® (tolerante a glufosinato, Bayer CropScience, Alemania).

40 Dichas formas del compuesto IC.3 y composiciones de las mismas, respectivamente, se pueden usar para mejorar la salud de una planta. La invención se refiere también a un método para mejorar la salud de una planta mediante tratamiento de la planta, su material de propagación y/o el lugar donde se cultiva la planta, o donde se va a cultivar, con una cantidad eficaz de dichas formas cristalinas del IC.3 y composiciones de las mismas, respectivamente. La expresión "salud de una planta" se debe entender que denota una condición de la planta y/o sus productos que se determina mediante varios indicadores solos o combinados entre sí tal como el rendimiento (por ejemplo, aumento de la biomasa y/o el aumento del contenido de ingredientes valiosos), el vigor de la planta (por ejemplo, crecimiento mejorado de la planta y/u hojas más verdes ("efecto de mayor verdor")), la calidad (por ejemplo, mejor contenido o composición de determinados ingredientes) y la tolerancia al estrés abiótico y/o biótico. Los indicadores anteriormente identificados para la condición de salud de una planta pueden ser interdependientes o puede ser uno 50 el resultado del otro.

Dichas formas de los compuestos IC.3 se emplean como tal o en forma de composiciones mediante tratamiento de los hongos o las plantas, los materiales de propagación de las plantas, tales como semillas, suelos, superficies, materiales o habitaciones que se han de proteger frente al ataque fúngico, con una cantidad fungicidamente eficaz de las sustancias activas. La aplicación se puede llevar a cabo antes y después de la infección de las plantas, los 55 materiales de propagación de las plantas, tales como semillas, suelos, superficies, materiales o habitaciones, por los hongos. Los materiales de propagación de las plantas se pueden tratar con dicha forma o formas cristalinas del compuesto IC.3 como tal o en forma de una composición que comprende dicha forma o formas del compuesto IC.3 de forma preventiva bien antes o bien en el momento de plantar o trasplantar.

- 5 Las formas cristalinas del compuesto IC.3 y las composiciones agroquímicas que contienen las mismas se pueden usar, por ejemplo, en forma de soluciones acuosas directamente pulverizables, polvos, suspensiones y también suspensiones acuosas, oleosas u otras suspensiones altamente concentradas, suspensiones oleosas, pastas, agentes de espolvoreo, agentes de esparcido o gránulos mediante pulverización, nebulización, espolvoreo, esparcido o vertido. Las formas de uso vienen determinadas por los fines de uso; en cada caso, deben asegurar una distribución lo más fina posible de las sustancias activas de acuerdo con la invención.
- La invención se refiere también a composiciones agroquímicas que comprenden un adyuvante y la forma o formas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3.
- 10 Las composiciones agroquímicas de acuerdo con la invención contienen una cualquiera de las formas A, B, C y D del compuesto IC.3. La pureza, basada en la modificación en cuestión, es preferentemente de al menos un 80 % en peso, en particular de al menos un 90 % o de al menos un 95 %, basado en la cantidad total del compuesto IC.3. Sin embargo, la pureza, basada en la modificación en cuestión, puede ser de tan solo un 5 % o de al menos un 10 %, basado en la cantidad total del compuesto IC.3.
- 15 Las composiciones agroquímicas de acuerdo con la invención contienen también uno o más adyuvantes, los cuales son habituales para la formulación de agentes de protección de plantas. En tales composiciones agroquímicas la cantidad de sustancia activa, es decir, la cantidad total de compuesto IC.3 y de otras sustancias activas, si están presentes, se encuentra normalmente en el intervalo de un 1 a un 98 % en peso, en particular en el intervalo de un 5 a un 95 % en peso, basado en el peso total de las composiciones agroquímicas, siendo el resto uno o más adyuvantes.
- 20 Adyuvantes adecuados son vehículos líquidos, vehículos sólidos o cargas, tensioactivos, dispersantes, emulsionantes, humectantes, coadyuvantes, solubilizantes, potenciadores de la penetración, coloides protectores, agentes de adhesión, espesantes, humidificantes, repelentes, atrayentes, estimulantes de alimentación, compatibilizadores, bactericidas, agentes anticongelantes, agentes antiespumantes, colorantes, pegamentos y aglutinantes.
- 25 Todas las sustancias sólidas y líquidas que se usan normalmente como vehículos en agentes de protección de plantas, en particular en formulaciones herbicidas, son posibles como vehículos.
- Vehículos sólidos son, por ejemplo, tierras minerales tales como ácidos silícicos, geles de sílice, silicatos, talco, caolín, piedra caliza, cal, creta, yeso, loess, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio y de magnesio, óxido de magnesio, plástico triturado, fertilizantes tales como sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal tales como harina de cereales, harina de cáscara de nuez, madera y corteza de árbol, polvo de celulosa y otros vehículos sólidos.
- 30 Vehículos líquidos, además del agua, son también líquidos orgánicos, por ejemplo, fracciones de aceite mineral de medio a elevado punto de ebullición tal como queroseno y gasóleo, también aceites de alquitrán de hulla y aceites de origen vegetal o animal, hidrocarburos alifáticos, cíclicos y aromáticos, por ejemplo parafinas, tetrahidronaftaleno, naftalenos alquilados y derivados de los mismos, bencenos alquilados y derivados de los mismos, que incluyen mezclas de hidrocarburos aromáticos y no aromáticos, por ejemplo los productos comercializados con los nombres comerciales Exxsol y Solvesso, alcoholes tales como propanol, butanol, y ciclohexanol.
- 35 Adyuvantes normales adicionales incluyen sustancias tensioactivas, en particular aquellos agentes humectantes, emulsionantes y dispersantes (aditivos) normalmente usados en agentes de protección de plantas, y también aditivos de modificación de la viscosidad (espesantes y modificadores de la reología), agentes antiespumantes, agentes anticongelantes, agentes de ajuste del pH, estabilizantes, agentes antiapelmazantes y biocidas (conservantes).
- 40 Posibles sustancias tensioactivas son preferentemente tensioactivos aniónicos y no iónicos. Los coloides protectores son también sustancias tensioactivas adecuadas.
- 45 La cantidad de sustancias tensioactivas será como norma de un 0,1 a un 50 % en peso, en particular de 0,5 a un 30 % en peso, basado en el peso total de los agentes de protección de plantas de acuerdo con la invención, o de un 0,5 a un 100 % en peso, basado en la cantidad total de sustancias activas sólidas en la formulación. Preferentemente, la sustancia tensioactiva incluye al menos una sustancia tensioactiva aniónica y al menos una sustancia tensioactiva no iónica, y la proporción de la sustancia tensioactiva aniónica con respecto a la sustancia tensioactiva no iónica se encuentra normalmente en el intervalo de 10:1 a 1:10.
- 50 Los compuestos tensioactivos, denominados también surfactantes, pueden ser surfactantes aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfóteros, polímeros de bloque, polielectrolitos, y mezclas de los mismos. Tales surfactantes se pueden usar como emulsionantes, dispersantes, solubilizantes, humectantes, potenciadores de la penetración, coloides

protectores o coadyuvantes. Ejemplos de surfactantes se enumeran en McCutcheon's, Vol.1: "Emulsifiers & Detergents", McCutcheon's Directories, Glen Rock, EE.UU., 2008 (International Ed. o North American Ed.).

5 Ejemplos de surfactantes aniónicos incluyen sulfonatos de alquil arilo, sulfonatos aromáticos, por ejemplo lignosulfonatos (tipos Borresperse, Borregaard), fenilsulfonatos, naftalenosulfonatos (tipos Morwet, Akzo Nobel),
 10 dibutil naftalenosulfonatos (tipos Nekal, BASF), alquil sulfatos, en particular sulfatos de alcoholes grasos, lauril sulfatos y hexadeca-, heptadeca- y octadecanoles sulfatados, alquil sulfonatos, alquil éter sulfatos, en particular (poli)glicol éter sulfatos de alcoholes grasos, alquil aril éter sulfatos, alquil poliglicol éter fosfatos, poliarilfenil éter fosfatos, alquil sulfosuccinatos, sulfonatos de olefina, sulfonatos de parafina, sulfonatos de petróleo, taúridos, sarcósidos, ácidos grasos, ácidos alquil naftalenosulfónicos, ácidos naftalenosulfónicos, ácidos lignosulfónicos,
 15 productos de condensación de naftalenos sulfonados con formaldehído, productos de condensación de naftalenos sulfonados con formaldehído y fenol y, opcionalmente, urea, y productos de condensación de ácido fenolsulfónico con formaldehído y urea, licor residual de lignosulfito, alquil fosfatos, alquil aril fosfatos, por ejemplo triestiril fosfatos y policarboxilatos tales como, por ejemplo, poliácridatos, copolímeros de anhídrido maleico / olefina (por ejemplo, Sokalan® CP9, BASF), incluyendo las sales de metales alcalinos, alcalinotérreos, de amonio y de amina de las sustancias previamente mencionadas. Sustancias tensioactivas aniónicas preferentes son aquellas que llevan al menos un grupo sulfonato y, en particular, las sales de metales alcalinos y de amonio de las mismas.

20 Ejemplos de sustancia tensioactivas no iónicas son los alcoxilatos de alquilfenol, en particular etoxilatos y etoxilatos-copropoxilatos de octilfenol, isoocilfenol, nonilfenol y tributilfenol, alcoxilatos de di y triestirilfenol, alcoxilatos de alcohol, en particular etoxilatos de alcoholes grasos y etoxilatos-copropoxilatos de alcoholes grasos, por ejemplo, isotridecanol alcoxilado, alcoxilatos de aminas grasas, ésteres de polioxietilenglicerol de ácidos grasos, alcoxilatos de aceite de ricino, alcoxilatos de ácidos grasos, alcoxilatos de amidas de ácidos grasos, polidietanolamidas de ácidos grasos, etoxilatos de lanolina, ésteres de poliglicol de ácidos grasos, alcohol isotridecílico, amidas de ácidos grasos etoxiladas, ésteres de ácidos grasos etoxilados, poliglicósidos de alquilo, poliglicósidos de alquilo etoxilados, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de sorbitán etoxilados, ésteres de glicerol de ácidos grasos, poli(óxidos de alquileo) de bajo peso molecular, tales como polietilenglicol, poli(óxido de propileno),
 25 copolímeros di- y tribloque de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) y mezclas de los mismos. Sustancias tensioactivas no iónicas preferentes son etoxilatos de alcoholes grasos, poliglicósidos de alquilo, ésteres de glicerol de ácidos grasos, etoxilatos de aceite de ricino, etoxilatos de ácidos grasos, etoxilatos de amidas de ácidos grasos, etoxilatos de lanolina, ésteres de poliglicol de ácidos grasos, copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno y mezclas de los mismos.

30 Surfactantes catiónicos adecuados son surfactantes cuaternarios, por ejemplo compuestos de amonio cuaternario con uno o dos grupos hidrófobos, o sales de aminas primarias de cadena larga. Surfactantes anfóteros adecuados son alquilbetaínas e imidazolininas. Polímeros de bloque adecuados son polímeros de bloque del tipo A-B o A-B-A que comprenden bloques de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno), o del tipo A-B-C que comprenden
 35 alcohól, poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno). Polielectrolitos adecuados son poliácidos o polibases. Ejemplos de poliácidos son sales alcalinas de poli(ácido acrílico) o polímeros peine de poliácidos. Ejemplos de polibases son las polivinilaminas o las polietilenaminas.

40 Los coloides protectores son normalmente polímeros anfífilos solubles en agua, que, a diferencia de los surfactantes previamente mencionados, tienen normalmente pesos moleculares superiores a 2000 daltons (promedio en número). Ejemplos de los mismos son proteínas y proteínas desnaturalizadas tales como caseína, polisacáridos tales como derivados de almidón y derivados de celulosa solubles en agua, almidones y celulosas modificados hidrófobamente, por ejemplo metilcelulosa, y también policarboxilatos tales como poli(ácido acrílico), copolímeros de ácido acrílico y copolímeros de ácido maleico (tipos Sokalan de BASF), poli(alcohol vinílico) (tipos Mowiol de Clariant), polialcoxilatos, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona, polivinilaminas, polietileniminas (tipos Lupasol de BASF) y poli(óxidos de alquileo) de alto peso molecular tales como polietilenglicol, poli(óxidos de propileno), y copolímeros di- y tribloque de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno).

45 Las composiciones agroquímicas de acuerdo con la invención pueden contener también uno o más aditivos de modificación de la viscosidad (modificadores de la reología). Por estos se entiende, en particular, sustancias y mezclas de sustancias que imparten un comportamiento de flujo modificado a la formulación, por ejemplo, una alta viscosidad en estado de reposo y una baja viscosidad en estado de movimiento. La naturaleza del modificador de la reología se determina según la naturaleza de la formulación. Como ejemplos de modificadores de la reología, se han de mencionar sustancias inorgánicas, por ejemplo filosilicatos y filosilicatos modificados orgánicamente tales como bentonitas o atapulgitas (por ejemplo Attaclay®, Engelhart Co.), y sustancias orgánicas tales como polisacáridos y heteropolisacáridos tales como Xanthan Gum® (Kelzan® de Kelco), Rhodopol® 23 (Rhône Poulenc) o Veegum® (R.T Vanderbilt Co.). La cantidad de aditivos de modificación de la viscosidad es frecuentemente de un 0,1 a un 5 % en peso, basado en el peso total del agente de protección de plantas.

Ejemplos de agentes antiespumantes son las emulsiones de silicona conocidas para este fin (Silikon® SER, Wacker Co., o Rhodorsil® de Rhodia Co.), alcoholes de cadena larga, ácidos grasos y sales de los mismos, supresores

de espuma del tipo de dispersión acuosa de cera, supresores de espuma sólidos (los denominados Compuestos) y compuestos organofluorados y mezclas de los mismos. La cantidad de agente antiespumante es normalmente de un 0,1 a un 1 % en peso, basado en el peso total del agente de protección de plantas.

5 Las composiciones agroquímicas de acuerdo con la invención pueden contener también conservantes para su estabilización. Conservantes adecuados son aquellos basados en isotiazolonas, por ejemplo Proxel® de ICI Co., Acticide® de Thor Chemie Co. o Kathon® MK de Rohm & Hass Co. La cantidad de conservante es normalmente de un 0,05 a un 0,5 % en peso, basado en el peso total de los SC. Las composiciones agroquímicas acuosas, es decir, aquellas con un vehículo acuoso, contienen frecuentemente agentes anticongelantes. Agentes anticongelantes adecuados son polioles líquidos, por ejemplo etilenglicol, propilenglicol o glicerina, y urea. La cantidad del agente anticongelante es como norma de un 1 a un 20 % en peso, en particular de un 5 a un 10 % en peso, basado en el peso total del agente de protección de plantas acuoso.

15 Si la composición agroquímica que contiene la forma o las formas cristalinas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3 se usa para el tratamiento de semillas, esta puede contener también componentes habituales tales como los usados para el tratamiento de semillas, por ejemplo, en desinfección o revestimiento. Además de los componentes previamente mencionados, estas incluyen en particular colorantes, adhesivos, cargas y plastificantes.

20 Todos los colorantes y pigmentos habituales para tales fines son posibles como colorantes. En el presente documento se pueden usar pigmentos de baja solubilidad en agua y también colorantes solubles en agua. Como ejemplos, se han de mencionar los colorantes y pigmentos conocidos con los nombres Rodamina B, CI pigmento rojo 112 y CI disolvente rojo 1, pigmento azul 15:4, pigmento azul 15:3, pigmento azul 15:2, pigmento azul 15:1, pigmento azul 80, pigmento amarillo 1, pigmento amarillo 13, pigmento rojo 48:2, pigmento rojo 48:1, pigmento rojo 57:1, pigmento rojo 53:1, pigmento naranja 43, pigmento naranja 34, pigmento naranja 5, pigmento verde 36, pigmento verde 7, pigmento blanco 6, pigmento marrón 25, violeta básico 10, violeta básico 49, rojo ácido 51, rojo ácido 52, rojo ácido 14, azul ácido 9, amarillo ácido 23, rojo básico 10, rojo básico 10 y rojo básico 108. La cantidad de colorante normalmente no constituirá más del 20 % en peso de la formulación y preferentemente se encuentra en el intervalo de un 0,1 a un 15 % en peso, basado en el peso total de la composición agroquímica.

30 Se consideran todos los aglutinantes que se usan normalmente en desinfección de semillas como adhesivos. Ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen polímeros termoplásticos tales como polivinilpirrolidona, poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico) y tilosa y también poliacrilatos, polimetacrilatos, polibutenos, poliisobutenos, poliestireno, polietilenaminas, polietilenamidas, los coloides protectores previamente mencionados, poliésteres, poliéter ésteres, polianhídridos, poliéster uretanos, poliéster amidas, polisacáridos termoplásticos, por ejemplo derivados de celulosa tales como ésteres de celulosa, éteres de celulosa, éter ésteres de celulosa, incluyendo metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y derivados de almidón y almidones modificados, dextrinas, maltodextrinas, alginatos y quitosanos, y también grasas, aceites, proteínas, incluyendo caseína, gelatina, y zeína, goma arábiga y goma laca. Preferentemente, los adhesivos son compatibles con las plantas, es decir, no exhiben efectos fitotóxicos o efectos fitotóxicos significativos. Los adhesivos son preferentemente biodegradables. El adhesivo se selecciona preferentemente de modo que actúe como matriz para los componentes activos de la formulación. La cantidad de adhesivo normalmente no constituirá más del 40 % en peso de la formulación y, preferentemente, se encuentra en el intervalo de un 1 a un 40 % en peso y en particular, en un intervalo de un 5 a un 30 % en peso, basado en el peso total de la composición agroquímica.

40 Además del adhesivo, la composición agroquímica para el tratamiento de semillas puede contener también cargas inertes. Ejemplos de estas son los vehículos sólidos previamente mencionados, en particular materiales inorgánicos finamente divididos tales como arcillas, creta, bentonita, caolín, talco, perlita, mica, gel de sílice, tierra de diatomeas, polvo de cuarzo y montmorillonita, aunque también materiales orgánicos de partículas finas tales como harina de madera, harina de cereal, carbón activado y similares. La cantidad de carga se selecciona preferentemente de modo que la cantidad total de carga no supere el 70 % en peso, basado en el peso total de los componentes no volátiles de la formulación. Frecuentemente, la cantidad de carga se encuentra en el intervalo de un 1 a un 50 % en peso, basado en el peso total de todos los componentes no volátiles de la composición agroquímica.

50 Adicionalmente, la composición agroquímica para tratamiento de semillas puede contener también un plastificante que aumenta la flexibilidad del revestimiento. Ejemplos de plastificantes son polialquilenglicoles oligoméricos, glicerina, ftalatos de dialquilo, ftalatos de alquibencilo, benzoatos de glicol y compuestos comparables. La cantidad de plastificante en el revestimiento frecuentemente se encuentra en el intervalo de un 0,1 a un 20 % en peso, basado en el peso total de todos los componentes no volátiles de la composición agroquímica.

55 Una realización preferente de la invención se refiere a formulaciones líquidas de la forma o las formas cristalinas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3, respectivamente. Además de la fase sólida de la sustancia activa, estas tienen al menos una fase líquida, en la que dichas formas del compuesto IC.3 están presentes en forma de partículas dispersas. Las fases líquidas posibles son esencialmente agua y los disolventes orgánicos en los que las formas de los compuestos IC.3, respectivamente, son insolubles o solo ligeramente solubles, por ejemplo aquellos en los que la solubilidad de las formas de los compuestos IC.3, respectivamente, a 25 °C y 101,3 kPa (1013 mbar) es no

superior al 1 % en peso, en particular no superior al 0,1 % en peso, y especialmente no superior al 0,01 % en peso.

5 Según una primera realización preferente, la fase líquida se selecciona entre agua y disolventes acuosos, es decir, mezclas de disolventes que además de agua contienen también hasta un 20 % en peso, preferentemente, sin embargo, no más del 10 % en peso, basado en la cantidad total de agua y disolvente, de uno o más disolventes orgánicos miscibles con agua, por ejemplo éteres miscibles con agua tales como tetrahidrofurano, metilglicol, metildiglicol, alcoholes tales como isopropanol o polioles tales como glicol, glicerina, dietilenglicol, propilenglicol y similares. Tales formulaciones también se denominan concentrados en suspensión (SC) en lo sucesivo.

10 Tales concentrados en suspensión contienen el compuesto IC.3 en forma de partículas, en los que las partículas de la forma o las formas cristalinas A, B, C y/o D están presentes en suspensión en una fase acuosa. El tamaño de las partículas de la sustancia activa, es decir, el tamaño que no supera el 90 % en peso de las partículas de la sustancia activa, en el presente documento se encuentra normalmente por debajo de 30 μm , en particular, por debajo de 20 μm . Ventajosamente, en los SC de acuerdo con la invención al menos el 40 % en peso y en particular, al menos el 60 % en peso de las partículas, tienen diámetros inferiores a 2 μm .

15 En estos SC, la cantidad de sustancia activa, es decir, la cantidad total de tembotriona y de otras sustancias activas, en caso necesario, está normalmente en el intervalo de un 5 a un 70 % en peso, en particular, en el intervalo de un 10 a un 50 % en peso, basado en el peso total del concentrado en suspensión.

Además de la sustancia activa, los concentrados en suspensión acuosa contienen normalmente, sustancias tensioactivas, y también, en caso necesario, agentes antiespumantes, espesantes (= modificadores de la reología), agentes anticongelantes, estabilizantes (biocidas), agentes para el ajuste del pH y agentes antiapelmazantes.

20 Las posibles sustancias tensioactivas son las sustancias tensioactivas previamente mencionadas. Preferentemente, los agentes de protección de plantas acuosos de acuerdo con la invención contienen al menos uno de los surfactantes aniónicos previamente mencionados y, si es necesario, uno o más surfactantes no iónicos, en caso necesario en combinación con un coloide protector. La cantidad de sustancias tensioactivas será como norma de un 1 a un 50 % en peso, en particular, de un 2 a un 30 % en peso, basado en el peso total de los SC acuosos de acuerdo con la invención. Preferentemente, las sustancias tensioactivas incluyen al menos una sustancia tensioactiva aniónica y al menos una sustancia tensioactiva no iónica, y la proporción de la sustancia tensioactiva aniónica respecto a la no iónica se encuentra normalmente en el intervalo de 10:1 a 1:10.

Con respecto a la naturaleza y cantidad de los agentes antiespumantes, espesantes, agentes anticongelantes y biocidas, se aplica lo mencionado anteriormente.

30 En caso necesario, los SC acuosos de acuerdo con la invención pueden contener tampones para la regulación del pH. Ejemplos de tampones son sales de metales alcalinos de ácidos débiles, inorgánicos u orgánicos, como por ejemplo ácido fosfórico, ácido bórico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido oxálico y ácido succínico.

35 De acuerdo con una segunda realización preferente, la fase líquida que consiste en disolventes orgánicos no acuosos en los que la solubilidad de la forma o formas A, B, C y/o D del compuesto IC.3 a 25 °C y 101,3 kPa (1013 mbar) es no superior al 1 % en peso, en particular no superior al 0,1 % en peso, y especialmente no superior al 0,01 % en peso. Estos incluyen, en particular, hidrocarburos alifáticos y cicloalifáticos y aceites, en particular aquellos de origen vegetal, y también ésteres de alquilo C₁-C₄ de ácidos grasos saturados o insaturados o mezclas de ácidos grasos, en particular, ésteres metílicos, por ejemplo, oleato de metilo, estearato de metilo, y éster metílico de aceite de colza, aunque también aceites minerales parafínicos y similares. Por consiguiente, la presente invención se refiere también a agentes de protección de plantas en forma de un concentrado en suspensión no acuosa, que también se denomina en lo sucesivo OD (dispersión en aceite). Dichas OD contienen la forma o formas cristalinas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3, respectivamente, en forma de partículas, en las que las partículas están presentes en suspensión en una fase no acuosa. El tamaño de las partículas de la sustancia activa, es decir, el tamaño que no supera el 90 % en peso de las partículas de la sustancia activa, en el presente documento se encuentra normalmente por debajo de 30 μm , en particular, por debajo de 20 μm . Ventajosamente, en los concentrados en suspensión no acuosa al menos el 40 % en peso y en particular, al menos el 60 % en peso de las partículas, tienen diámetros inferiores a 2 μm .

50 En tales OD la cantidad de sustancia activa, es decir, la cantidad total de compuesto IC.3 y de otras sustancias activas, si es necesario, se encuentra normalmente en el intervalo de un 10 a un 70 % en peso, en particular en el intervalo de un 20 a un 50 % en peso, basado en el peso total de los concentrados en suspensión no acuosa.

Además de la sustancia activa y el vehículo líquido, los concentrados en suspensión no acuosa contienen normalmente sustancias tensioactivas y también, en caso necesario, agentes antiespumantes, agentes para modificar la reología y estabilizantes (biocidas).

5 Posibles sustancias tensioactivas son preferentemente los tensioactivos aniónicos y no iónicos previamente mencionados. La cantidad de sustancias tensioactivas será como norma de un 1 a un 30 % en peso, en particular, de un 2 a un 20 % en peso, basado en el peso total de los SC no acuosos de acuerdo con la invención. Preferentemente, las sustancias tensioactivas incluyen al menos una sustancia tensioactiva aniónica y al menos una sustancia tensioactiva no iónica, y la proporción de la sustancia tensioactiva aniónica respecto a la no iónica se encuentra normalmente en el intervalo de 10:1 a 1:10.

10 La forma o formas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3, respectivamente, se pueden formular también como agentes de protección de plantas sólidos. Estos incluyen agentes en polvo, de esparcido y de espolvoreo, aunque también polvos y gránulos dispersables en agua, por ejemplo gránulos revestidos, impregnados y homogéneos.

15 Tales formulaciones se pueden preparar mezclando o moliendo de manera simultánea la forma o formas A, B, C y/o D del compuesto IC.3 con un vehículo sólido y, en caso necesario, otros aditivos, en particular, sustancias tensioactivas. Los gránulos se pueden producir uniendo las sustancias activas a vehículos sólidos. Los vehículos sólidos son tierras minerales tales como ácidos silícicos, geles de sílice, silicatos, talco, caolín, piedra caliza, cal, creta, yeso, loess, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio y de magnesio, óxido de magnesio;

20 plástico triturado, fertilizantes tales como sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal tales como harina de cereales, harina de cáscara de nuez, madera y corteza de árbol, polvo de celulosa y otros vehículos sólidos. Las formulaciones sólidas se pueden preparar también mediante secado por pulverización, en caso necesario en presencia de adyuvantes de secado poliméricos o inorgánicos, y en caso necesario, en presencia de vehículos sólidos. Para la producción de formulaciones sólidas de la forma o formas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3, respectivamente, son adecuados procedimientos de extrusión, granulación en lecho fluidizado, granulación por pulverización y tecnologías comparables.

Posibles sustancias tensioactivas son los tensioactivos y coloides protectores previamente mencionados. La cantidad de sustancias tensioactivas será como norma de un 1 a un 30 % en peso, en particular de un 2 a un 20 % en peso, basado en el peso total de la formulación sólida de acuerdo con la invención.

25 En tales formulaciones sólidas la cantidad de sustancia activa, es decir, la cantidad total de tembotriona y de otras sustancias activas, si es necesario, se encuentra normalmente en el intervalo de un 10 a un 70 % en peso, en particular en el intervalo de un 20 a un 50 % en peso, basado en el peso total de la formulación sólida.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran la producción de tales preparaciones:

30 I. Polvo dispersable en agua:
Se mezclan bien 20 partes en peso de la forma o formas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3 con 3 partes en peso de la sal sódica del ácido diisobutil naftalenosulfónico, 17 partes en peso de la sal sódica de un ácido lingnosulfónico a partir de un licor residual de lignosulfito y 60 partes en peso de un gel de sílice en polvo, y se muelen en un molino de martillos. De esta manera, se obtiene un polvo dispersable en agua que contiene la forma A respectiva.

35 II. Agente de espolvoreo
Se mezclan 5 partes en peso de la forma o formas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3 con 95 partes en peso de caolín finamente dividido. De esta manera, se obtiene un agente de espolvoreo que contiene un 5 % en peso de la forma A respectiva.

40 III. Concentrado en suspensión no acuosa:
Se mezclan bien 20 partes en peso de la forma o formas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3 con 2 partes en peso de la sal cálcica del ácido dodecil bencenosulfónico, 8 partes en peso de poliglicol éter de alcohol graso, 2 partes en peso de la sal sódica de un condensado de ácido fenolsulfónico, urea y formaldehído y 68 partes en peso de un aceite mineral parafínico. Se obtiene un concentrado en suspensión no acuosa estable de la forma A respectiva.

45 IV. Concentrado en suspensión no acuosa:
Se muelen 20 partes en peso de la forma o formas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3 hasta obtener una suspensión fina de sustancia activa en un molino mezclador de bolas con la adición de 10 partes en peso de dispersantes y agentes humectantes y 70 partes en peso de un aceite mineral parafínico. Se obtiene un concentrado en suspensión no acuosa estable de la forma A respectiva. Al diluir en agua, se obtiene una suspensión estable de la forma A respectiva. El contenido de sustancia activa en la formulación es del 20 % en peso.

55 V. Concentrado en suspensión acuosa:
Se formulan 10 partes en peso de la forma o formas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3 como un concentrado en suspensión acuosa en una solución de 17 partes en peso de un copolímero de bloque de polietilenglicol y propilenglicol, 2 partes en peso de un condensado de ácido fenolsulfónico y formaldehído y aproximadamente 1

parte en peso de otros aditivos (espesantes, supresores de espuma) en una mezcla de 7 partes en peso de propilenglicol y 63 partes en peso de agua.

VI. Concentrado en suspensión acuosa:

5 Se muelen 20 partes en peso de la forma o formas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3 hasta obtener una suspensión fina de sustancia activa en un molino mezclador de bolas con la adición de 10 partes en peso de dispersantes y agentes humectantes y 70 partes en peso de agua. Al diluir en agua, se obtiene una suspensión estable de la forma A respectiva. El contenido de sustancia activa en la formulación es del 20 % en peso.

VII. Gránulos dispersables en agua y solubles en agua

10 Se muelen finamente 50 partes en peso de la forma o formas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3 añadiendo 50 partes en peso de agentes dispersantes y humectantes y se formulan como gránulos dispersables en agua o solubles en agua mediante dispositivos industriales (por ejemplo extrusión, torre de pulverización, lecho fluidizado). Al diluir en agua, se obtiene una dispersión o solución estable de la forma A respectiva. La formulación tiene un contenido de sustancia activa del 50 % en peso.

VIII. Polvo dispersable en agua y soluble en agua

15 Se muelen 75 partes en peso de la forma o formas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3 en un molino rotor - estator con la adición de 25 partes en peso de agentes dispersantes y humectantes y también gel de sílice. Al diluir en agua, se obtiene una dispersión o solución estable de la forma A respectiva. El contenido de sustancia activa en la formulación es del 75 % en peso.

IX. Formulaciones de gel:

20 Se muelen en un molino de bolas 20 partes en peso de la forma o formas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3, 10 partes en peso de dispersante, 1 parte en peso de un agente gelificante y 70 partes en peso de agua o un disolvente orgánico hasta obtener una suspensión fina. Al diluir en agua, se obtiene una suspensión estable de la forma A respectiva. El contenido de sustancia activa en la formulación es del 20 % en peso.

X. Gránulos directamente utilizables (GR, FG, GG, MG)

25 Se muelean finamente 0,5 partes en peso de la forma o formas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3 y se combinan con 99,5 partes en peso de vehículos. Los procesos habituales en este caso son extrusión, secado por pulverización o lecho fluidizado. Se obtienen así gránulos para aplicación directa con un contenido de sustancia activa del 0,5 % en peso.

30 La aplicación de la forma o formas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3 o de la composición agroquímica que contiene a las mismas se efectúa, si la formulación no está ya lista para su uso, en forma de líquidos acuosos de pulverización. Estos se preparan diluyendo con agua las composiciones previamente mencionadas que contienen la forma o formas A, B, C y/o D de los compuestos IC.3. Los líquidos de pulverización pueden contener también otros componentes en forma disuelta, emulsionada o suspendida, por ejemplo, fertilizantes, sustancias activas de otros grupos de sustancias activas herbicidas o reguladoras del crecimiento, otras sustancias activas, por ejemplo sustancias activas para combatir las plagas de animales u hongos o bacterias fitopatógenos, y además sales minerales que se usan para eliminar carencias de sustancias nutritivas o de oligoelementos, y aceites y concentrados oleosos no fitotóxicos. Como regla general, estos componentes se añaden al líquido de pulverización antes, durante o después de la dilución de las formulaciones de acuerdo con la invención. El usuario aplica la composición de acuerdo con la invención normalmente mediante un dispositivo de predosificación, un pulverizador de mochila, un depósito de pulverización, un avión de pulverización o un sistema de irrigación. La composición agroquímica se prepara normalmente con agua, también y/o adyuvantes adicionales hasta la concentración de aplicación deseada y se obtiene así el licor de pulverización listo para su uso o la composición agroquímica de acuerdo con la invención. Se aplican habitualmente de 20 a 2000 litros, preferentemente de 50 a 400 litros, del licor de pulverización listo para su uso por hectárea del área agrícola útil.

45 Cuando se emplea en la protección de plantas, las cantidades de los compuestos IC.3 aplicadas, dependiendo del tipo de efecto deseado, son de 0,001 a 2 kg/ha, preferentemente de 0,005 a 2 kg/ha, más preferentemente de 0,05 a 0,9 kg/ha, más preferentemente de 0,1 a 0,75 kg/ha.

50 En el tratamiento de los materiales de propagación de las plantas tales como semillas, por ejemplo, mediante espolvoreo, revestimiento o desinfección se requieren en general cantidades de los compuestos IC.3 de 0,1 a 1000 g, preferentemente de 1 a 1000 g, más preferentemente de 1 a 100 g y lo más preferente de 5 a 100 g, por 100 kg de material de propagación vegetal (preferentemente semillas).

55 Cuando se usa en la protección de materiales o productos almacenados, las cantidades de los compuestos IC.3 aplicadas dependen del tipo de área de aplicación y del efecto deseado. Las cantidades aplicadas habitualmente en la protección de materiales son de 0,001 g a 2 kg, preferentemente de 0,005 g a 1 kg, de sustancia activa por metro cúbico de material tratado.

Diversos tipos de aceites, humectantes, adyuvantes, fertilizantes, o micronutrientes, y otros plaguicidas (por ejemplo, herbicidas, insecticidas, fungicidas, reguladores del crecimiento, protectores, bipoplaguicidas) se pueden añadir a las sustancias activas o las composiciones que los comprenden en forma de premezcla o, si es apropiado no hasta inmediatamente antes del uso (mezcla en depósito). Estos agentes se pueden mezclar con las composiciones de acuerdo con la invención en una proporción en peso de 1:100 a 100:1, preferentemente de 1:10 a 10:1.

Ejemplos y Figuras:

Las figuras y los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente la presente invención y no deben limitar la invención de ningún modo.

- La Figura 1-1 muestra un diagrama de difracción de rayos X en polvo de la forma A del compuesto IC.3.
- 10 La Figura 1-2 muestra una curva de DSC de la forma A del compuesto IC.3, punto de fusión a 114 °C.
- La Figura 2-1 muestra un diagrama de difracción de rayos X en polvo de la forma B del compuesto IC.3 [(las señales marcadas con * podrían ser debidas a un contenido mínimo de la forma A)].
- La Figura 3-1 muestra un diagrama de difracción de rayos X en polvo de la forma C del compuesto IC.3.
- La Figura 4-1 muestra un diagrama de difracción de rayos X en polvo de la forma D del compuesto IC.3.
- 15 La Figura 4-2 muestra una curva de DSC de la forma D del compuesto IC.3, punto de fusión a 55 °C.

Análisis:

Se registró el difractograma de rayos X en polvo en un difractómetro X'Pert Pro de Panalytical en una geometría de reflexión en el intervalo de $2\theta = 3^\circ - 35^\circ$ con una anchura de paso de $0,0167^\circ$ usando una radiación Cu-K α (1,54178 Å) a 25 °C. Los valores 2θ registrados se usaron para calcular los valores d. La intensidad de los picos (intensidad lineal, cuentas) se representa frente al ángulo 2θ (eje x en $^\circ 2\theta$).

Los datos de difracción de rayos X de un monocristal se recogieron a 100 K en un dispositivo Bruker AXS con Detector CCD, usando la radiación Cu-K α ($\lambda = 1,54178$ Å) con monocromador de grafito. La estructura se resolvió con métodos directos, se refinó y se expandió usando técnicas de Fourier con el paquete de software SHELX (G.M. Sheldrick, SHELX-97, Universidad de Göttingen 1997). La corrección de la absorción se efectuó con el software SADABS.

La DSC se efectuó en un módulo DSC 823e de Mettler Toledo. La muestra se colocó en bandejas de aluminio onduladas pero con orificios de ventilación. El tamaño de la muestra era de 3 mg. El comportamiento térmico se analizó en el intervalo de 30 - 200°C usando una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, y una corriente de nitrógeno de 150 ml/min. Los valores del punto de fusión y de las transiciones polimórficas se confirmaron mediante un dispositivo Hot Stage de Mettler en combinación con un microscopio óptico.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la presente invención y no deben limitar la invención de ningún modo. Compuestos adicionales I y II, respectivamente, tal como los descritos anteriormente, se pueden preparar de una forma análoga a la de los ejemplos siguientes.

35 Ejemplo N1 - Síntesis de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano

Se cargan 65 g de agua (3,61 mol) a temperatura ambiente. Se añaden 346,6 g (2,72 mol) de sulfato de dimetilo con agitación. La temperatura se aumenta hasta 33 °C.

Se dosifican 180,3 g (2,87 mol) de sulfuro de dimetilo durante un periodo de 90 minutos a 33-39 °C (control de la temperatura interior del vaso). Los primeros 50 g se dosifican más despacio (en 30 minutos) que el resto debido a la reacción ligeramente exotérmica. Periodo posterior de agitación tras finalizar la dosificación: 15 minutos a 38 °C.

Se añade a 35 °C 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]etanona (1,77 mol) fundida (aprox. 60 °C). Se añaden 400 g de gránulos de KOH (85 % en peso, 6,06 mol) con agitación en 6 porciones (30 g, 30 g, 40 g, 100 g, 100 g, 100 g) a una temperatura de 35 a 45 °C. Después se continúa agitando durante 2 h a 38 °C. Una muestra de la mezcla de reacción mostró la conversión completa de la cetona (HPLC).

Se añaden 2500 g de agua a 60 °C y la mezcla se agita durante 20 minutos. La fase orgánica inferior de producto se separa y se disuelve en DMF. El sulfuro de dimetilo se elimina mediante destilación. Se determinó el 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano mediante cromatografía HPLC cuantitativa en solución de DMF (1,75 mol), un 99,2 % del teórico con respecto al material de partida de cetona.

5 **Ejemplo N2 - Síntesis de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano**

Se cargaron 4,8 g de agua (0,27 mol) a temperatura ambiente. Se añadieron 25,5 g (0,2 mol) de sulfato de dimetilo con agitación. La temperatura se aumentó hasta 33 °C.

10 Se dosificaron 13,3 g (0,21 mol) de sulfuro de dimetilo durante un periodo de 90 minutos a 33-39 °C (control de la temperatura interior del vaso). Los primeros 5 g se dosificaron más despacio (en 30 minutos) que el resto debido a la reacción ligeramente exotérmica. Periodo posterior de agitación tras finalizar la dosificación: 15 minutos a 38 °C.

Se añadió a 35 °C 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]jetanona (0,13 mol) fundida (aprox. 60 °C). Se añadieron 31 g de gránulos de KOH, 85 % en peso (0,47 mol) con agitación en una porción a una temperatura de 35 a 45 °C. Después se continuó agitando durante 1,5 h a 40 °C. Una muestra de la mezcla de reacción mostró la conversión completa de la cetona (HPLC).

15 Se añadieron 220 g de agua a 41 °C y la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 10 minutos. El agitador se detuvo y la fase orgánica inferior de producto se separó y se disolvió en DMF, y el sulfuro de dimetilo se eliminó mediante destilación. Se determinó el 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano mediante cromatografía HPLC cuantitativa en 50 g de solución de DMF (0,122 mol), un 96,9 % del teórico con respecto al material de partida de cetona.

20 **Ejemplo N3 - Síntesis de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano**

Se cargaron 40 g (0,314 mol) de sulfato de dimetilo a temperatura ambiente y se añadieron 8 g (0,444 mol) de agua con agitación.

25 Se dosificaron 22,5 g (0,359 mol) de sulfuro de dimetilo durante un periodo de aproximadamente 60 minutos a 20-44 °C (control de la temperatura interior del vaso). Periodo posterior de agitación tras finalizar la dosificación: 1 h a 37 °C y durante la noche a temperatura ambiente.

Se añadieron 43 g (0,651 mol, 85 % en peso) de gránulos de KOH a 25 °C (exotermia, aumento de la temperatura hasta 32 °C). A continuación se dosificó 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]jetanona (0,13 mol) fundida (aprox. 60 °C) a 30-43 °C durante 15 minutos. Después se continuó agitando durante 2 h a 39 °C. Una muestra de la mezcla de reacción mostró la conversión completa de la cetona (HPLC).

30 Se añadieron 310 g de agua a 38 °C y la mezcla se calentó hasta 60 °C durante 10 minutos. El agitador se detuvo y la fase orgánica inferior de producto se separó y se disolvió en 33,7 g de DMF. Se determinó el 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano mediante cromatografía HPLC cuantitativa en solución con un 96,4 % (0,122 mol) con respecto al material de partida de cetona.

Ejemplo N4 - Síntesis de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano

35 Se cargaron 15 g (0,239 mol) de sulfuro de dimetilo y 5,4 g (0,3 mol) de agua a temperatura ambiente. La temperatura se aumentó hasta 35 °C.

Se añadieron 26 g (0,204 mol) de sulfato de dimetilo con agitación a 35-39 °C durante 30 minutos. Periodo posterior de agitación tras finalizar la dosificación: 3 h a 36 °C.

40 Se añadió 1-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]jetanona (0,13 mol) °C en forma fundida. Se dosificaron lentamente 31 g de gránulos de KOH, (85 % en peso, 0,47 mol) con agitación a 20 °C. Debido a la reacción exotérmica, la temperatura aumentó hasta 35 °C. Después se continuó agitando durante 2 h a 37 °C. Una muestra de la mezcla de reacción mostró la conversión completa de la cetona (HPLC).

45 Se añadieron 205 g de agua a 37 °C y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La fase acuosa inferior se separó a 30 °C. La fase orgánica de producto se concentró mediante destilación para eliminar el sulfuro de dimetilo. El residuo se disolvió en 50 g de DMF y se determinó la cantidad de producto de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano mediante cromatografía HPLC cuantitativa en solución de DMF con un 98,4 % con respecto al material de partida de cetona (0,128 mol).

Ejemplo M1 - Preparación de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol

- Se diluyeron 109 g (51,3 % en peso en DMF; 0,1701 mol) de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano con 105,6 g de DMF a temperatura ambiente. Se añadieron 15,6 g (98 % en peso; 0,221 mol) de 1,2,4-triazol y se añadieron 3,47 g (0,085 mol) de escamas de NaOH con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 125-126 °C y después se agitó durante 5 h en total a esta temperatura. Una muestra de HPLC mostró la conversión completa del producto deseado (proporción triazol-1-il/triazol-4-il de aproximadamente 10:1). Aproximadamente un 93 % de la DMF se evaporó a 125 °C / 30-6 kPa (300-60 mbar). A la mezcla de reacción concentrada, se añadieron 150 g de acetato de butilo y 92,3 g de agua y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después, la fase acuosa se separó a 80 °C.
- La fase orgánica se concentró a 85 °C / 40-13 kPa (400-130 mbar) en un 50 % (destilado de 117,6 g de acetato de butilo). La solución se enfrió a 60 °C y se sembró con producto y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos de modo que el producto cristalizó lentamente. Tras enfriar hasta 0 °C a una velocidad de 7,5 °K/h seguido de filtración por succión del producto, lavado con 42,8 g de acetato de n-butilo a 0 °C y secado en un armario de desecación a 55 °C / 1,5 kPa (15 mbar) se obtuvieron 52,1 g de producto (un 78,1 % del teórico, con una pureza del 98,9 % determinada mediante análisis de HPLC cuantitativa. Isómero triazol-4-il: 0,74 %).

Ejemplo M2 - Preparación de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-1-(1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol

- Se diluyeron 50 g (83 % en peso, 0,1263 mol) de 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano en 102,9 g de DMF a temperatura ambiente. Se añadieron 11,6 g (98 % en peso; 0,164 mol) de 1,2,4-triazol y se añadieron 11,68 g (0,095 mol) de 4-dimetilaminopiridina con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 129 °C durante 22 h. Una muestra de HPLC mostró la conversión completa al producto deseado. El rendimiento bruto se determinó mediante HPLC cuantitativa de la mezcla de reacción final (172,4 g con un contenido del 24,9 %) siendo del 85,6 %.

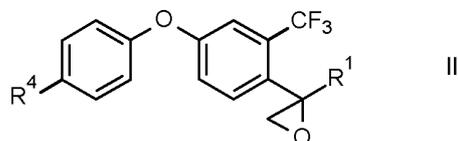
- Se destilaron 165 g de la mezcla de reacción sin usar una columna (1,3 kPa (13 mbar), temperatura final de 150 °C). Las primeras fracciones contenían la mayor parte de la DMAP. El reciclado de esta base usando una columna debería ser, por tanto, factible. El residuo de la destilación contenía el producto deseado con una pureza del 83,6 %.
- La cristalización en un disolvente orgánico tal como tolueno o acetato de n-butilo se espera que mejore la pureza significativamente de acuerdo con la experiencia con el compuesto.

Ejemplo M3: 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-3-metil-1-(1,2,4-triazol-1-il)butan-2-ol

- Se disolvió 2-[4-(4-clorofenoxi)-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-oxirano (92,9 g, 76,9 % en peso, 0,217 mol) en 180,6 g de DMF. A esta solución se añadieron 27,4 g (98 % en peso, 0,391 mol) de triazol y se añadieron 4,7 g (0,117 mol) de polvo de NaOH a 25 °C. Después de calentar hasta 125 °C, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 22,5 h en total. Una muestra de HPLC mostró que todavía quedaba oxirano y una proporción de productos de triazol de 10,3:1 (triazol-1-il/triazol-4-il). La adición de 0,3 eq adicionales de triazol y la agitación durante otras 2 h a 125 °C no mejoraron la conversión. Aproximadamente un 79 % de la DMF se evaporó a una temperatura de hasta 60 °C / 0,4 kPa (4 mbar). Se añadieron 413 g de tolueno y 205 g de agua a la mezcla de reacción concentrada a 80 °C. Después, la fase acuosa se separó a 55 °C. La solución de tolueno se concentró a una temperatura de hasta 90 °C / 4 kPa (40 mbar) hasta que quedó un residuo de 108 g. Se añadieron 111 g de metanol al residuo a 60 °C. La solución obtenida se enfrió hasta -1 °C a una velocidad de 5 °C/h. Se añadieron cristales de siembra a 45 °C. La suspensión de sólidos era fácil de agitar y se separó mediante filtración por succión y se lavó 1 vez con 25 g de metanol nuevo y frío (0 °C). El compuesto sólido se secó a 55 °C y 5 kPa (50 mbar). Rendimiento: 64,8 g (96,9 % en peso; proporción triazol-1-il/triazol-4-il de aproximadamente 100:1); 73 % del teórico. Los cristales contenían metanol residual según se detectó mediante RMN ¹H; Punto de fusión: 114 a 115 °C.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de los compuestos de fórmula II

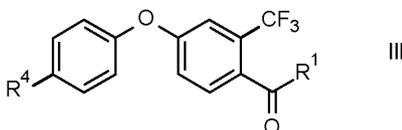


en la que

5 R^1 es alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₈; y
 R^4 es F o Cl

que comprende la siguiente etapa:

(i) hacer reaccionar un compuesto oxo de fórmula III



10 con sulfuro de dimetilo (CH₃)₂S y sulfato de dimetilo (CH₃)₂SO₄, formando el reactivo IV, metilsulfato de trimetilsulfonio [(CH₃)₃S⁺ CH₃SO₄⁻], en solución acuosa en presencia de hidróxido de potasio (KOH), en el que se usan sulfuro de dimetilo y sulfato de dimetilo en una relación molar de 1:1 a 2:1 y en el que se añade como máximo un 10 % en peso de un disolvente orgánico con relación a la cantidad del compuesto III.

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que no se añade esencialmente disolvente orgánico.

15 3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la formación del reactivo de fórmula IV y la reacción de IV con el compuesto III se lleva a cabo como una reacción en un solo recipiente.

4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que se usan al menos 2 equivalentes de base por 1 equivalente del compuesto III.

20 5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende adicionalmente la siguiente etapa:

(ii) hacer reaccionar el oxirano de fórmula II resultante de la etapa (i) con 1H-1,2,4-triazol y una base, dando como resultado los compuestos de fórmula I



en la que las variables R¹ y R⁴ son tal como se han definido en la reivindicación 1.

25 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que se usa una base inorgánica y se usa menos de 1 equivalente de dicha base inorgánica por 1 equivalente del compuesto III.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en el que el producto resultante de la etapa (ii) se cristaliza en tolueno y/o *orto*-xileno y/o un alcohol alifático y/o un éster de un ácido carbónico.

30 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el alcohol alifático se selecciona entre metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol y cualquier mezcla de los mismos.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que se usa acetato de n-butilo o acetato de etilo o una mezcla de los mismos para la cristalización.

Figura 1-1

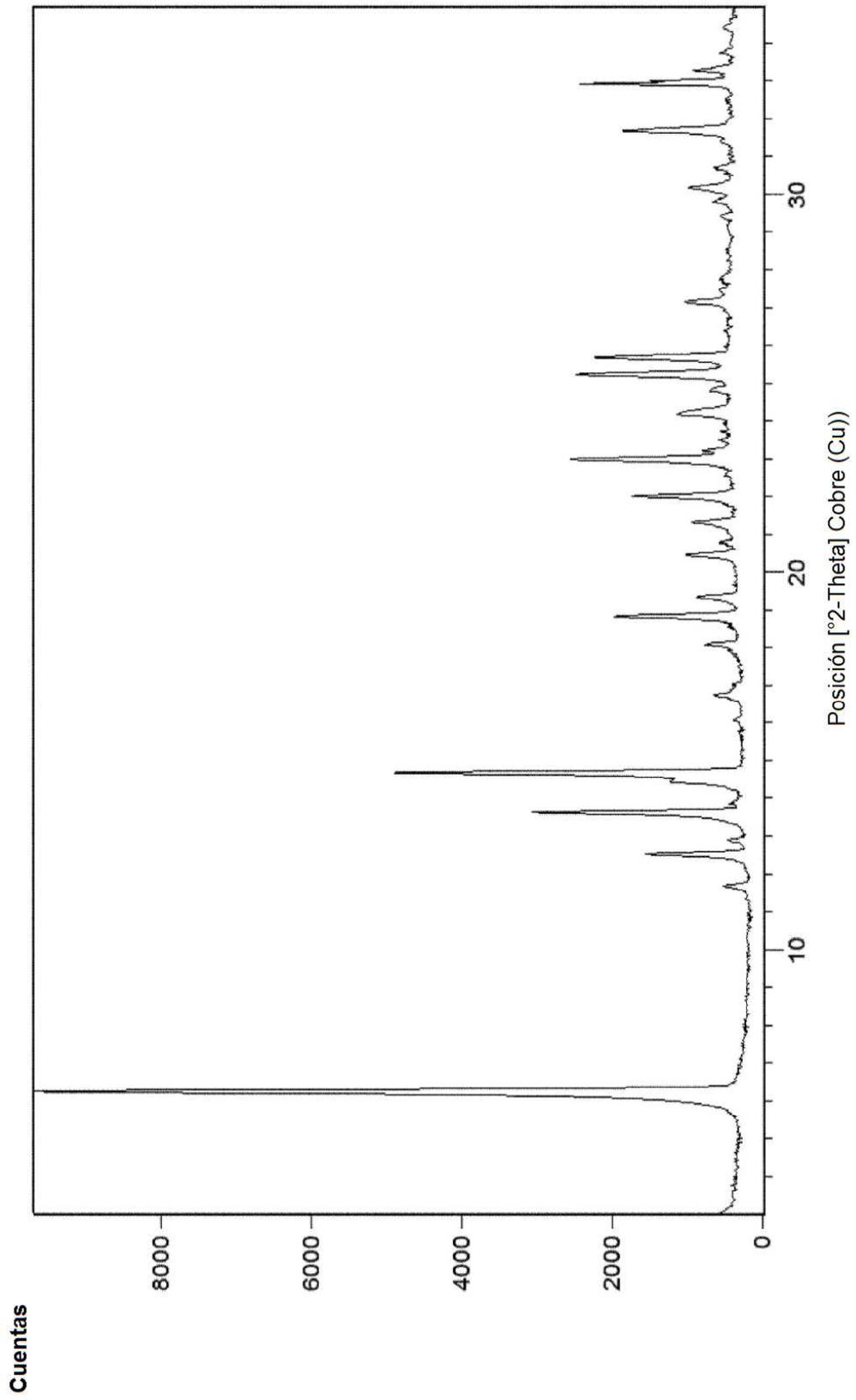


Figura 1-2

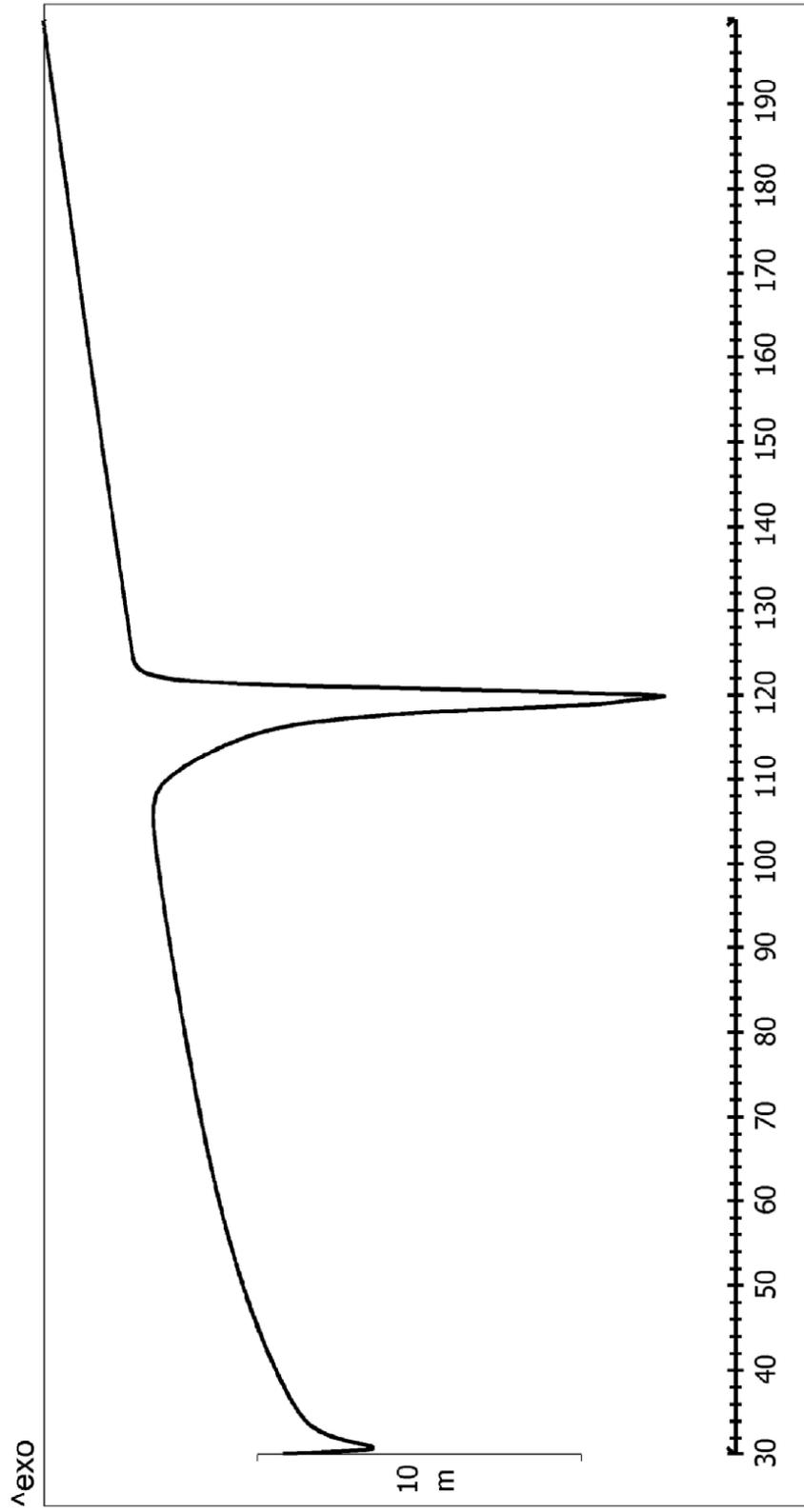


Figura 2-1

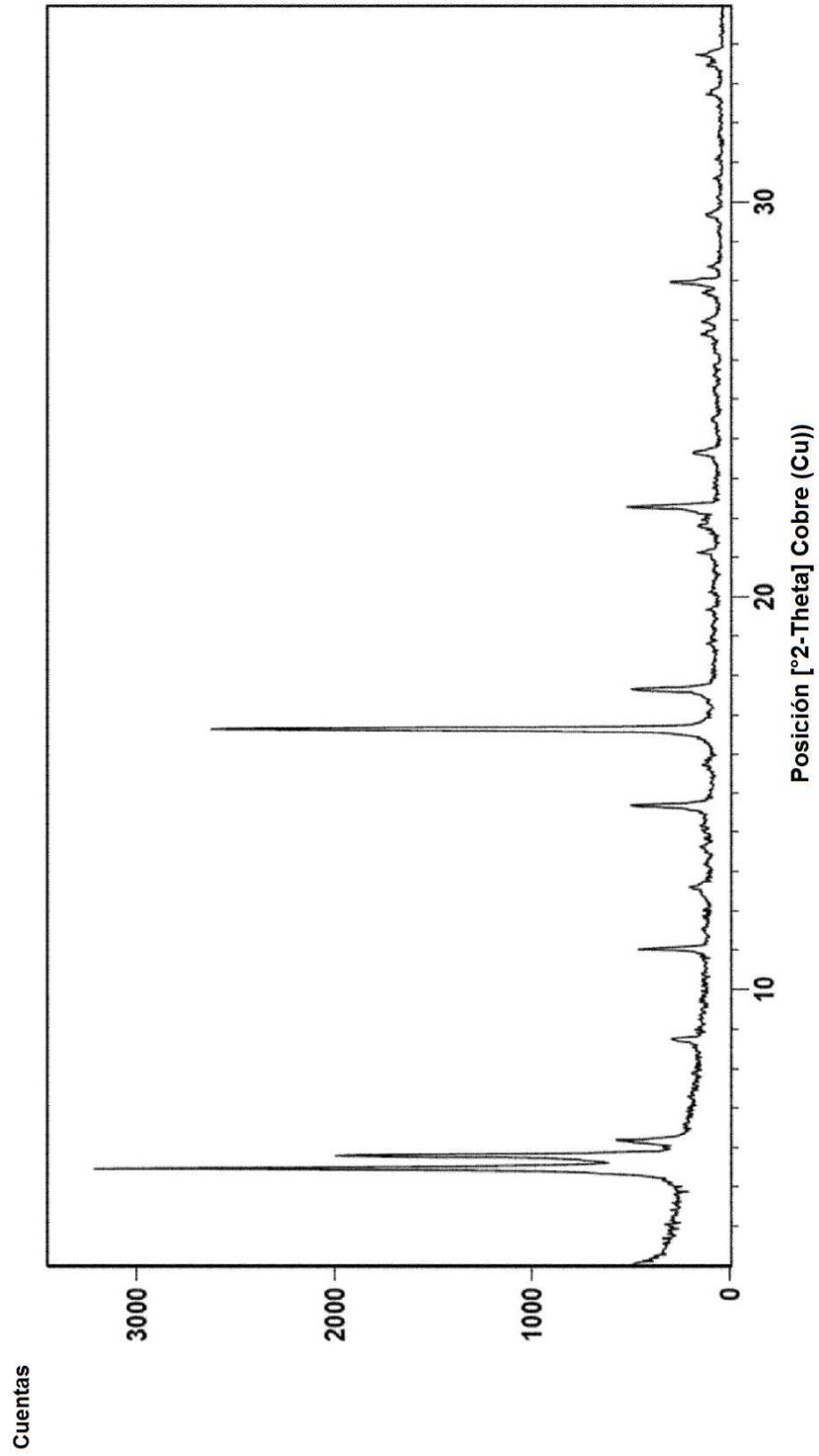


Figura 3-1

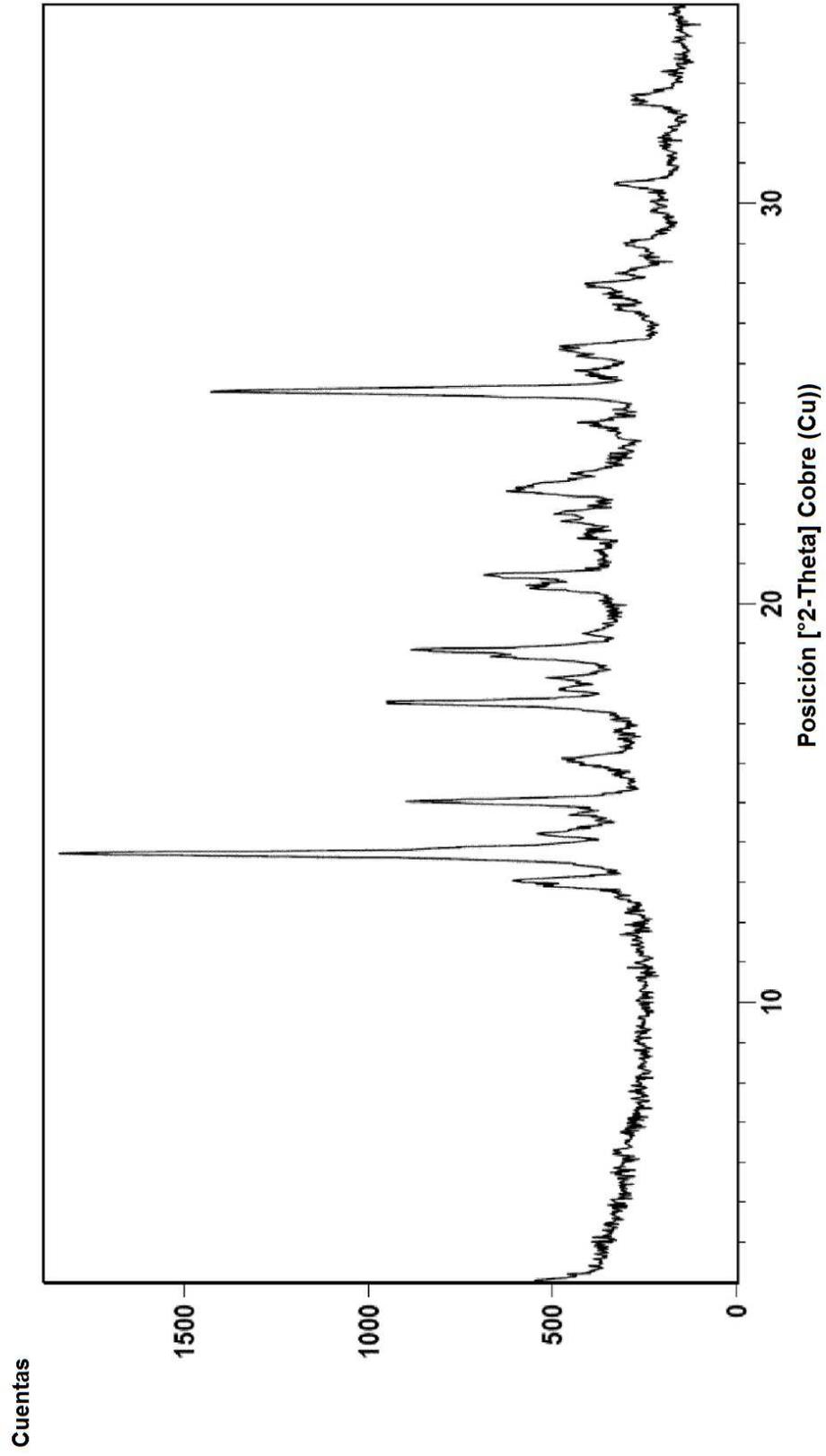


Figura 4-1

