

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 657**

51 Int. Cl.:

C07D 249/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2014 PCT/IT2014/000331**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016 WO16092573**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2014 E 14838925 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 3230268**

54 Título: **Proceso para la preparación de tetraconazol**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.05.2019

73 Titular/es:
ISAGRO S.P.A. (100.0%)
Via Caldera 21
20153 Milano, IT

72 Inventor/es:
BONETTI ROBERTO y
ZANARDI GIAMPAOLO

74 Agente/Representante:
ELZABURU, S.L.P

ES 2 713 657 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).

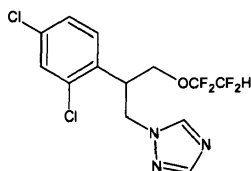
DESCRIPCIÓN

Proceso para la preparación de tetraconazol

La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación de tetraconazol o uno de sus isómeros ópticamente activos mediante la fluoración de 2-(2,4-diclorofenil)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol.

5 Descripción

El tetraconazol, es decir, 2-(2,4-diclorofenil)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propil-1,1,2-tetrafluoroetiléter que tiene la siguiente estructura química:



(I)

10 es un fungicida triazol con un amplio espectro, cuya acción se ejerce inhibiendo la biosíntesis del ergosterol, un componente que juega un papel importante en la formación, estabilidad y funcionamiento de las membranas celulares de los hongos.

El tetraconazol se utiliza tradicionalmente en su forma racémica, pero se puede utilizar también como un isómero ópticamente activo, es decir, como isómero (R) o (S).

15 En la bibliografía se describen pocos procesos para la preparación de tetraconazol, ya sea en forma racémica u ópticamente activa.

El documento EP234242 describe la preparación de tetraconazol mediante la fluoración del alcohol correspondiente, 2-(2,4-diclorofenil)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propanol con tetrafluoroetileno, en dimetilformamida anhidra en presencia de yoduro de sodio (añadido en forma de una suspensión oleosa).

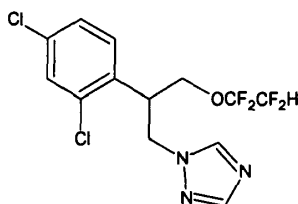
20 Bianchi D. et al. J. Agric. Food Chem 1991, 39, 197-201 describen la síntesis del isómero (R) y el isómero (S) de tetraconazol mediante la fluoración de los alcoholes ópticamente activos correspondientes con tetrafluoroetileno, en presencia de hidróxido de potasio finamente molido en una mezcla de dimetilsulfóxido y tolueno.

Los procesos anteriores conducen a la formación de diversas impurezas, entre las cuales se encuentra el 1-[2-(2,4-diclorofenil)propen-2-il]-1*H*-1,2,4-triazol en una cantidad igual a aproximadamente el 5 % en peso, por lo que es necesario purificar el producto mediante cromatografía.

25 Por lo tanto, se siente la necesidad de encontrar un nuevo proceso fácilmente industrializable que permita obtener el tetraconazol o uno de sus isómeros ópticamente activos con una mayor selectividad (mayor pureza), posiblemente evitando de este modo recurrir a posteriores fases de purificación.

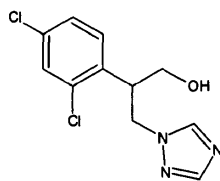
30 Sorprendentemente, ahora el solicitante ha encontrado que la adición de una cierta cantidad de agua a la mezcla de reacción sometida a fluoración permite que se obtenga tetraconazol, o uno de sus isómeros ópticamente activos, con altos rendimientos y una mayor selectividad con respecto a lo que se puede obtener con los procesos de la técnica conocida.

El objeto de la presente invención se refiere, por lo tanto, a un proceso para la preparación de tetraconazol o uno de sus isómeros ópticamente activos que tienen la fórmula (I):



(I)

35 que comprende hacer reaccionar el compuesto 2-(2,4-diclorofenil)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol que tiene la fórmula (II), o uno de sus isómeros ópticamente activos,



(II)

disuelto o suspendido en al menos un disolvente orgánico, con tetrafluoroetileno en presencia de agua y una base inorgánica para formar dicho tetraconazol que tiene la fórmula (I) o uno de sus isómeros ópticamente activos.

Una realización preferida del proceso de acuerdo con la presente invención se describe a continuación.

5 El compuesto que tiene la fórmula general (II) se puede obtener mediante métodos sintéticos bien conocidos por los expertos en la técnica, como aquellos descritos, por ejemplo, en los documentos EP234242 o IT1375270.

De acuerdo con la presente invención, el compuesto que tiene la fórmula general (II) se disuelve o suspende en al menos un disolvente orgánico polar o apolar, o en una mezcla de los mismos. Los ejemplos preferidos de disolventes polares son: dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona o mezclas de los mismos. Los ejemplos preferidos de disolventes apolares son: tolueno, xilenos o mezclas de los mismos.

La reacción de fluoración con tetrafluoroetileno del compuesto que tiene la fórmula general (II) se lleva a cabo preferiblemente en una mezcla de disolventes que comprenden al menos un disolvente orgánico apolar o un disolvente orgánico polar.

15 El término "fluoración" de acuerdo con la presente invención se refiere a una adición nucleófila del compuesto que tiene la fórmula general (II) en tetrafluoroetileno.

Preferiblemente, dicho compuesto que tiene la fórmula general (II) se disuelve en al menos un disolvente polar y se añade al menos un disolvente apolar a la disolución obtenida de este modo.

De acuerdo con un aspecto preferido adicional, el compuesto que tiene la fórmula general (II) se suspende en una mezcla de al menos un disolvente polar y al menos un disolvente apolar. Dicho al menos un disolvente polar es más preferiblemente dimetilsulfóxido y dicho al menos un disolvente apolar es tolueno.

El disolvente polar (por ejemplo, dimetilsulfóxido) y el disolvente apolar (por ejemplo, tolueno) están presentes en la mezcla anterior de disolventes en una relación en volumen que varía de (1:1) a (1:20), más preferiblemente de (1:2) a (1:10), incluso más preferiblemente aproximadamente (1:5).

25 De acuerdo con una realización preferida del proceso de acuerdo con la presente invención, la mezcla de reacción que contiene al menos el compuesto que tiene la fórmula general (II) disuelta o suspendida en al menos un disolvente orgánico, se lleva a una temperatura que varía de 0 °C a -20 °C, más preferiblemente a aproximadamente -10 °C.

Se añade una cierta cantidad de al menos una base inorgánica, como un hidróxido de un metal alcalino, seleccionado por ejemplo, entre hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, a la mezcla de reacción a la temperatura anterior. Dicho hidróxido de un metal alcalino es preferiblemente hidróxido de potasio.

30 De acuerdo con un aspecto preferido de la presente invención, la base inorgánica se añade a la mezcla de reacción en una cantidad en peso que varía de 1 % a 10 %, más preferiblemente de 2 % a 5 %, con respecto al peso del compuesto que tiene general fórmula (II).

Dicha base inorgánica se puede utilizar en forma sólida o como disolución acuosa.

35 De acuerdo con la presente invención, la reacción de fluoración tiene lugar en presencia de una cierta cantidad de agua en la mezcla de reacción. El agua se añade a la mezcla de reacción como disolvente adicional en la fase de disolución o suspensión del compuesto que tiene la fórmula general (II) o como parte de la disolución acuosa de la base inorgánica anterior añadida a la mezcla de reacción.

La cantidad en peso de agua añadida varía preferiblemente de 1 % a 5 %, más preferiblemente de 2 % a 4 %, incluso más preferiblemente es aproximadamente 2,5 % en peso con respecto al peso del compuesto que tiene la fórmula general (II).

Una vez que la mezcla de reacción se ha introducido en el reactor, el reactor se alimenta con tetrafluoroetileno gaseoso y la mezcla se deja reaccionar, bajo agitación. La reacción se lleva a cabo durante un período de tiempo que varía preferiblemente de una a cinco horas; la temperatura varía preferiblemente de -10 °C a -5 °C; la presión varía preferiblemente entre 0,1 y 0,15 MPa (1 bar y 1,5 bar).

Las posibles impurezas en forma de partículas sólidas en suspensión en la mezcla de reacción se filtran posteriormente y se separan de la fase líquida de dicha mezcla.

5 La fase líquida se somete generalmente a uno o más tratamientos de extracción con agua para extraer el disolvente polar en una fase acuosa y separarlo de la fase orgánica restante que contiene tetraconazol y los posibles subproductos de la reacción de fluoración. Si se desea, el disolvente polar se puede recuperar de la fase acuosa, por ejemplo, por destilación.

10 De acuerdo con la presente invención, la fase de filtración para eliminar las impurezas sólidas se puede efectuar en uno o más momentos del proceso, por ejemplo: (i) durante la reacción de fluoración, (ii) en la mezcla de reacción antes de la fase de extracción con agua, (iii) en la fase orgánica después de la extracción con agua y la separación de la fase acuosa o en el producto final, después de que se haya recuperado de la fase orgánica en forma líquida.

El disolvente polar recuperado de la fase acuosa se puede reciclar opcionalmente al proceso de acuerdo con la presente invención.

El tetraconazol se puede recuperar de la fase orgánica, después de que los posibles disolventes polares presentes se hayan separado de él, utilizando técnicas de separación conocidas por los expertos en la técnica.

15 La fase orgánica, por ejemplo, se concentra a vacío para proporcionar directamente tetraconazol de alta pureza o uno de sus isómeros ópticamente activos, es decir, con una pureza preferiblemente igual o superior a 96 %. En muchas aplicaciones, este grado de pureza es suficientemente alto y, por lo tanto, no es necesario someter el producto a más fases de purificación. Sin embargo, si se desea, el producto se puede purificar adicionalmente con técnicas y dispositivos conocidos en la técnica.

20 Gracias al uso de agua en la mezcla de reacción sometida a fluoración, el proceso de la presente invención permite, por lo tanto, obtener el tetraconazol o uno de sus isómeros ópticamente activos con una mayor selectividad con respecto a los procesos de la técnica conocida, y posiblemente reciclar de los disolventes polares utilizados en el proceso; esto hace que el proceso de acuerdo con la presente invención sea particularmente ventajoso con respecto a su aplicabilidad industrial.

25 **Parte experimental**

Ejemplo 1: Preparación de tetraconazol con KOH sólido

Se suspenden 100,0 gramos de 2-(2,4-diclorofenil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol en una mezcla de tolueno (875 ml) y DMSO (180 ml) en un reactor de vidrio que tiene un volumen de 2 litros, equipado con una camisa de enfriamiento y un agitador de ancla mecánico.

30 La masa se enfría a una temperatura de -10 °C y se añaden 4,4 gramos de hidróxido de potasio finamente molido y 2,5 ml de agua.

Se hace vacío en el reactor hasta una presión residual de aproximadamente 0,0025 MPa (25 mbar), que se libera alimentando tetrafluoroetileno gaseoso desde una reserva, a una presión de aproximadamente 0,11 MPa (1,1 bar).

35 La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 2 horas a una temperatura que varía entre -10 °C y -5 °C, y después se filtra en un filtro de celulosa y se extrae tres veces consecutivas con alícuotas de 200 ml de agua, separando cada vez la fase orgánica de la fase acuosa.

La fase orgánica se evapora completamente para obtener un residuo líquido de tetraconazol que tiene un peso de 135 gramos y una pureza superior al 96 % en peso.

40 El producto obtenido de este modo contiene de 1 % a 1,5 % en peso de la impureza principal: 1[2-(2,4-diclorofenil)propen-2-il]1H-1,2,4-triazol.

Ejemplo 2: Preparación de tetraconazol con una disolución acuosa de KOH.

Se suspenden 100,0 gramos de 2-(2,4-diclorofenil-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol en una mezcla de tolueno (875 ml) y DMSO (180 ml) en un reactor de vidrio que tiene un volumen de 2 litros, equipado con una camisa de enfriamiento y un agitador de ancla mecánico.

45 La masa se enfría a una temperatura de -10 °C y se añaden 5,0 gramos de una disolución acuosa al 50 % en peso de hidróxido de potasio.

Se hace vacío en el reactor hasta una presión residual de aproximadamente 0,0025 MPa (25 mbar), que se libera alimentando tetrafluoroetileno gaseoso desde una reserva, a una presión de aproximadamente 0,11 MPa (1,1 bar).

50 La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 4 horas a una temperatura que varía de -10 °C a -5 °C, y después se extrae tres veces consecutivas con alícuotas de 200 ml de agua, separando cada vez la fase orgánica de

la fase acuosa.

La fase orgánica se filtra sobre un filtro de celulosa. La fase orgánica se evapora completamente para obtener un residuo líquido de tetraconazol que tiene un peso de 133 gramos y una pureza superior al 96 % en peso.

5 El producto obtenido de este modo contiene de 1 % a 1,5 % en peso de la impureza principal: 1[2-(2,4-diclorofenil)propen-2-il]1*H*-1,2,4-triazol.

Ejemplo 3

10 Se disuelven 100,0 gramos de 2-(2,4-diclorofenil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol en 180 ml de DMSO a una temperatura de 40 °C. Después se añaden 4,4 gramos de hidróxido de potasio finamente molido y 2,5 ml de agua. La disolución obtenida se combina con 875 ml de tolueno en un reactor de vidrio que tiene un volumen de 2 litros, equipado con una camisa de enfriamiento y un agitador de ancla mecánico.

La masa se enfría a una temperatura de -10 °C y se hace vacío en el reactor hasta una presión residual de aproximadamente 0,0025 MPa (25 mbar), que se libera alimentando tetrafluoroetileno gaseoso desde una reserva, a una presión de aproximadamente 0,11 MPa (1,1 bar).

La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 4 horas a una temperatura que varía entre -10 °C y -5 °C.

15 Opcionalmente, en lugar de la agitación de ancla, el reactor se puede equipar con un sistema de recirculación mediante una bomba que elimina continuamente la masa de reacción del fondo y la reintroduce desde arriba mediante una boquilla, para que penetre en el líquido y arrastre el gas.

20 La fase orgánica se extrae tres veces consecutivas con partes alícuotas de 200 ml de agua, separando cada vez la fase orgánica de la fase acuosa. La fase orgánica se agita en presencia de bicarbonato de sodio sólido y después se filtra. La fase orgánica se evapora completamente para obtener un residuo líquido de tetraconazol que tiene un peso de 135 gramos y una pureza superior al 96 %.

El producto obtenido de este modo contiene de 1 % a 1,5 % en peso de la impureza principal: 1[2-(2,4-diclorofenil)propen-2-il]1*H*-1,2,4-triazol.

25 Ejemplo 4 (comparativo): Preparación de tetraconazol de acuerdo con el proceso descrito en Bianchi D. et al. J. Agric. Food Chem 1991, 39, 197-201.

Se disuelven 100,0 gramos de 2-(2,4-diclorofenil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol en una mezcla de tolueno (1250 ml) y DMSO (185 ml) en un reactor de vidrio que tiene un volumen de 2 litros, equipado con un agitador de ancla mecánico.

La masa se enfría a una temperatura de -5 °C y se añaden 11,5 gramos de hidróxido de potasio finamente molido.

30 Se hace vacío en el reactor hasta una presión residual de aproximadamente 0,0025 MPa (25 mbar), que se libera alimentando tetrafluoroetileno gaseoso desde una reserva, a una presión de aproximadamente 0,11 MPa (1,1 bar).

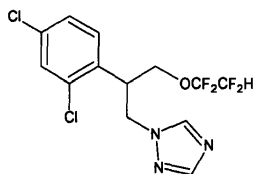
La mezcla de reacción se agita durante aproximadamente 2 horas a una temperatura de aproximadamente -5 °C, y después se extrae tres veces consecutivas con agua fría, separando cada vez la fase orgánica de la fase acuosa.

35 La fase orgánica se evapora completamente para obtener un residuo líquido de tetraconazol que tiene un peso de 133 gramos y una pureza del 92 % en peso.

El producto obtenido de este modo contiene aproximadamente el 5 % en peso de la impureza principal: 1[2-(2,4-diclorofenil)propen-2-il]1*H*-1,2,4-triazol.

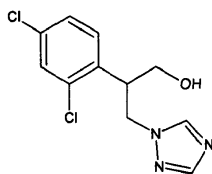
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de tetraconazol que tiene la fórmula (I), o uno de sus isómeros ópticamente activos:



(I)

5 que comprende hacer reaccionar el compuesto 2-(2,4-diclorofenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)propan-1-ol que tiene la fórmula (II), o uno de sus isómeros ópticamente activos,



(II)

disuelto o suspendido en al menos un disolvente orgánico, con tetrafluoroetileno en presencia de agua y una base inorgánica para formar dicho tetraconazol que tiene la fórmula (I) o uno de sus isómeros ópticamente activos.

10 2. El proceso de acuerdo con la reivindicación anterior, en donde dicho agua está presente en una cantidad dentro del intervalo de 1 % a 10 % en peso de dicho compuesto que tiene la fórmula (II), preferiblemente dentro del intervalo de 2 % a 4 %.

3. El proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho al menos un disolvente orgánico es un disolvente orgánico polar, preferiblemente seleccionado entre: dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona o mezclas de los mismos.

15 4. El proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho al menos un disolvente orgánico es un disolvente orgánico apolar, preferiblemente seleccionado entre: tolueno, xilenos o mezclas de los mismos.

5. El proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha reacción se lleva a cabo en una mezcla de disolventes que comprende al menos un disolvente orgánico polar y al menos un disolvente orgánico apolar.

20 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación anterior, en donde la relación en volumen entre dicho disolvente orgánico polar y dicho disolvente orgánico apolar está dentro del intervalo de 1:1 a 1:20, preferiblemente de 1:2 a 1:10, más preferiblemente aproximadamente 1:5.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5 y/o 6, en donde dicho disolvente orgánico polar es dimetilsulfóxido y dicho disolvente orgánico apolar es tolueno.

25 8. El proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha base inorgánica se selecciona entre hidróxidos de metales alcalinos y mezclas de los mismos, preferiblemente entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y mezclas de los mismos.

9. El proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha base inorgánica está presente en una cantidad que varía de 1 % a 10 % en peso, más preferiblemente dentro del intervalo de 2 % a 5 % en peso, con respecto al peso de dicho compuesto que tiene la fórmula general (II).

30 10. El proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha reacción con tetrafluoroetileno se lleva a cabo a una temperatura que varía de -10 °C a -5 °C.

11. El proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones anteriores, en donde dicha reacción con tetrafluoroetileno se lleva a cabo a una presión que varía entre 0,1 MPa (1 bar) y 0,15 MPa (1,5 bar).

35 12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende, después de dicha reacción con tetrafluoroetileno, una fase para separar dicho disolvente polar a partir de dicha mezcla de disolventes.

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación anterior, en donde dicho disolvente polar se separa de dicha mezcla de disolventes mediante la extracción con agua.