



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123732** (13) **C2**  
(51) МПК  
**C07D 249/08** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: <b>a 2018 07512</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>15.12.2016</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>27.05.2021</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>15201269.6</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>18.12.2015</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>EP</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>10.10.2018, Бюл.№ 19</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>26.05.2021, Бюл.№ 21</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/EP2016/081113, 15.12.2016</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Геххардт Йоахім (DE), Зелінгер Даніель (DE), Ересманн Манфред (DE), Гьоц Роланд (DE)</b></p> <p>(73) Володілець (володільці): <b>БАСФ АГРО Б.В., Groningensingel 1, 6835 EA Arnhem, The Netherlands (NL)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2015/091045 A1, 25.06.2015 WO 2014/108286 A1, 17.07.2014 WO 2013/007767 A1, 17.01.2013 WO 2009/069140 A1, 04.06.2009</p>
--	---

**(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 2-[4-(4-ХЛОРФЕНОКСИ)-2-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-1-(1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ІЛ)ПРОПАН-2-ОЛУ**

**(57) Реферат:**

Винахід стосується способу одержання 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-1-(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-олу з високою чистотою, у якому цю сполуку ефективно відокремлюють від її ізомеру 1,2,4-триазол-4-ілу.

UA 123732 C2



Даний винахід стосується способу одержання 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-1-(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-олу з високою чистотою. Особливо, він стосується способу, у якому цю сполуку ефективно відділяють від її ізомеру 1,2,4-триазол-4-ілу.

2-[4-(4-Хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-1-(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-ол

5 представляє собою ефективний фунгіцид, описаний, наприклад, в WO 2014/108286 і WO 2015/091045. Звичайно він синтезується з 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-2-метилоксирану, який реагує з 1Н-[1,2,4]-триазолом. Проте, ця реакція не є повністю селективною; за винятком бажаної 1,2,4-триазол-1-ільної сполуки, також утворюється 1,2,4-триазол-4-ільний ізомер (тобто відповідна сполука, у якій, однак, триазольне кільце зв'язане з

10 допомогою його 4-положення з іншою частиною молекули. В WO 2013/007767 описаний синтез 2-[4-(4-Хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-1-(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-олу. WO 2009/0691340 стосується способу одержання лікарського засобу нестероїдного інгібітору ароматази Летрозолу і його проміжних сполук. У сільськогосподарській хімії, він звичайно розглядається як основний для забезпечення активних компонентів з високою

15 чистотою для забезпечення високої надійності продукту й запобігання несподіваних і небажаних побічних ефектів, обумовлених побічними продуктами або іншими домішками. В WO 2014/108286 описаний спосіб синтезу 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-1-(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-олу шляхом взаємодії відповідного оксирану з 1Н-[1,2,4]-триазолом. Реакцію звичайно здійснюють у диметилформаміді, диметилацетаміді або N-метилпіролідоні. Після завершення реакції розчинник упарюють здебільшого; наприклад,

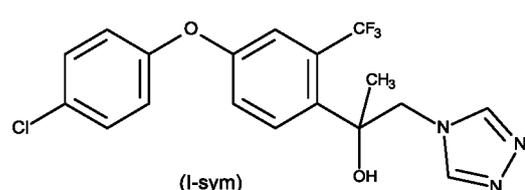
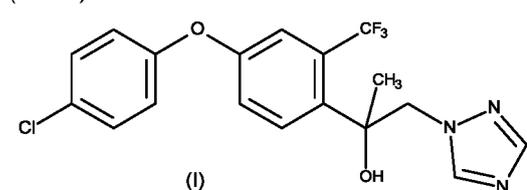
20 принаймні 55 % або, як реалізовано в експериментальній частині, близько 80 % розчинника видаляють. Потім додають воду й неполярний розчинник, специфічно толуол, і бажаний продукт кристалізують безпосередньо з концентрованої толуольної суміші. Проте, з експериментальної частини, не є зрозумілим, наскільки добре цей процес можна відтворити, оскільки описані результати є неоднозначними. Однією із проблем, що виникають у цьому способі, є те, що частина полярного розчинника, використуваного в реакції оксирану із триазолом, яка не упарюється, переміщується

25 принаймні частково у водну фазу на стадію екстракції й видаляється разом з нею. З одного боку, такі суміші вода/полярний апротонний розчинник не можуть утилізуватися як такі, оскільки їх вплив на навколишнє середовище проблемний. Крім того, є бажаним відновити максимально можливу кількість розчинника для можливості його рециклізації й меншої кількості відходів. З іншого боку, розділення сумішей вода/полярний апротонний розчинник трудомістке й енерговитратне, оскільки полярні апротонні розчинники, використувані в цьому посиланні, усі мали точку кипіння вище точки кипіння води.

30 Як було виявлено винахідниками даного винаходу, видалення полярного апротонного розчинника повністю після завершення реакції не є вирішенням проблеми, оскільки чистота бажаного продукту знижується незадовільно. Таким чином, задачею даного винаходу є забезпечення способу, у якому одержують 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-1-(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-ол з високою чистотою й

40 особливо з надзвичайно малою кількістю небажаного 1,2,4-триазол-4-ільного ізомеру (тобто 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-1-(1,2,4-триазол-4-іл)пропан-2-олу); і в якому, крім ого, вдається уникнути продукції рідких відходів, що містять істотні кількості полярного апротонного розчинника, використуваного в реакції 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-2-метилоксирану з 1Н-[1,2,4]-триазолом.

45 У першому аспекті, даний винахід стосується способу (спосіб А) одержання 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-1-(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-олу формули (I) із суміші, що містить сполуку формули (I) і 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-1-(1,2,4-триазол-



50

який включає:

(а) забезпечення суміші, що містить сполуки формул (I) і (I-сим) у принаймні одному ароматичному розчиннику, де суміш містить сполуку формули (I) у концентрації від 30 до 90 % за вагою, відносно загальної ваги суміші;

55

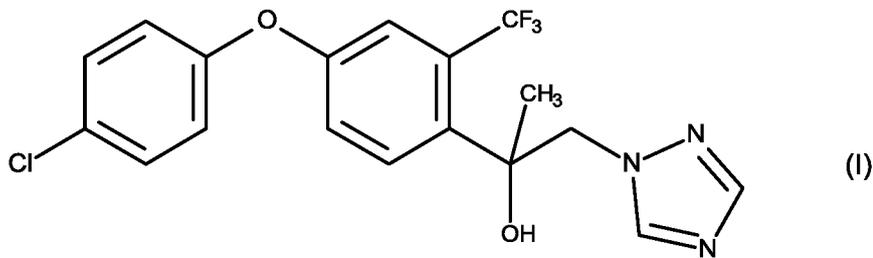
(б) додавання до суміші зі стадій (а) принаймні одного полярного апротонного розчинника, таким чином, що він міститься в кількості від 1 до 25 % за вагою, відносно ваги розчину, отриманого після додавання принаймні одного полярного апротонного розчинника; і

(в) кристалізацію сполуки формули (I) із суміші, отриманої на стадіях (б).

5 Суміші, забезпечувана на стадіях (а), може містити, крім сполук (I) і (I-сим) і принаймні одного ароматичного розчинника, домішки, такі як непрореагована вихідна речовина, з якої утворюються сполуки (I) і (I-сим). Також вони можуть містити сліди інших органічних розчинників (тобто розчинників, що відрізняються від ароматичного (ix) розчинника (iv), використовуваного (ix) на стадіях (а)). Проте, ці домішки й інші органічні розчинники, якщо вони присутні, містяться в невеликих кількостях, переважно в сумарній кількості якнайбільше 15 % за вагою, більш переважно якнайбільше 10 % за вагою, особливо якнайбільше 5 % за вагою, відносно сумарної ваги суміші. Особливо інші органічні розчинники, якщо вони присутні, містяться в кількості якнайбільше 10 % за вагою, переважно якнайбільше 8 % за вагою, особливо якнайбільше 5 % за вагою, специфічно якнайбільше 2 % за вагою, відносно сумарної ваги суміші.

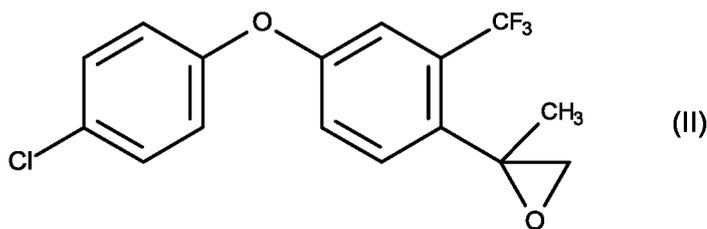
15 Суміші, що містять сполуки (I) і (I-сим), звичайно утворюються, якщо сполука (I) приготовлена шляхом нуклеофільного приєднання або заміщення за допомогою 1H-[1,2,4]-триазолу до/на електрофільному атомі вуглецю молекули-попередника сполуки (I). Наприклад, такі суміші звичайно утворюються, якщо 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-2-метилоксиран піддають реакції з 1H-[1,2,4]-триазолом.

20 Таким чином, у другому аспекті, даний винахід стосується способу (спосіб Б) одержання 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-1-(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-олу формули (I)



який включає наступний стадії:

25 (I) взаємодію 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-2-метилоксирану формули (II)



з 1H-[1,2,4]-триазолом у присутності основи в принаймні одному полярному апротонному розчиннику;

30 (II) після завершення реакції видалення принаймні 90 % полярного апротонного розчинника;

(III) розведення суміші, отриманої на стадіях (II), за допомогою принаймні одного ароматичного розчинника й екстрагування розведеної суміші водою або водним розчином;

(IV) при необхідності, видалення частини ароматичного розчинника, введеного на стадіях (III), з органічної фази, отриманої на стадіях (III), настільки, що отримана суміш містить сполуку (I) у концентрації від 30 до 90 % за вагою, відносно загальної ваги суміші;

35 (V) додавання до суміші, отриманої на стадіях (III) або (IV) принаймні один полярний апротонний розчинник таким чином, що він міститься в кількості від 1 до 25 % за вагою, відносно ваги суміші, отриманого після додавання принаймні одного полярного апротонного розчинника; і

40 (VI) кристалізацію сполуки формули (I) із суміші, отриманої на стадіях (V).

На стадіях (I) способу Б 1H-[1,2,4]-триазол переважно використовують у принаймні еквімолярних кількостях по відношенню до оксирану (II). Переважно, оксиран (II) і 1H-[1,2,4]-

триазол використовують у молярному відношенні від 1:1 до 1:4, більш переважно від 1:1 до 1:3, особливо від 1:1,1 до 1:2, більш переважно від 1:1,1 до 1:1,5 і специфічно від 1:1,1 до 1:1,35.

Основа, використовувана на стадіях (I), може представляти собою неорганічну або органічну основу. Неорганічні основи представляють собою, наприклад, лужні й лужно-земельні гідроксиди, карбонати, гідрокарбонати, фосфати й гідрофосфати. Органічні основи представляють собою, наприклад, піридин, заміщені піридини, такі як лутидин або 4-(диметиламіно)-піридин, третинні аміни, такі як триетиламін, трипропіламін, діізопропілетиламін або морфолін, або циклічні амідини, такі як 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) або 1,5-діазабіцикло(4.3.0)нон-5-ен (DBN).

Проте, переважно використовують неорганічні основи. Переважні неорганічні основи представляють собою гідроксиди, карбонати й фосфати лужних металів, особливо LiOH, NaOH, KOH, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Li<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> або K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Особливо, використовують гідроксиди лужних металів, і зокрема NaOH або KOH. Надзвичайно специфічно, використовують NaOH.

У специфічному варіанті здійснення, принаймні частину 1H-[1,2,4]-триазолу використовують як відповідну сіль лужного металу, наприклад, як його Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> або K<sup>+</sup> сіль. Її одержують шляхом взаємодії 1H-[1,2,4]-триазолу з відповідним гідроксидом (тобто, LiOH, NaOH або KOH), гідридодом (LiH або NaH) або алкоголятом (наприклад, метанолат, етанолат або трет-бутанолат натрію або калію) і виділення її перед її введенням у реакцію зі стадій (I).

Сильні основи, тобто, основи з р<sub>к</sub> нижче 3,75, переважно використовуються в максимальному ступені стехіометричних кількостях по відношенню до оксирану (II). У випадку основ, що мають походження із багатоосновних кислот, таких як карбонати й фосфати, і також у випадку основ, що мають походження з одноосновних кислот, але із двох- або трикратно зарядженим протиіоном-катионом, таких як гідроксиди лужно-земельних металів, наприклад, Ca(OH)<sub>2</sub>, термін "стехіометричний" враховує, скільки протонних основ можна нейтралізувати. Наприклад, у випадку гідроксиду лужного металу, стехіометричні кількості по відношенню до оксирану (II) позначають молярне відношення 1:1, тоді як у випадку карбонатів лужних і лужно-земельних металів або гідроксидів лужно-земельних металів стехіометричні кількості по відношенню до оксирану (II) позначають молярне відношення оксирану до основи 2:1, і у випадку фосфатів лужних металів стехіометричні кількості по відношенню до оксирану (II) позначають молярне відношення оксирану до фосфату 3:1.

Слабкі основи (тобто, основи з р<sub>к</sub> принаймні 3,75) переважно використовують принаймні в стехіометричних кількостях. Для "стехіометричних кількостей" у випадку основ, що мають походження із багатоосновних кислот, застосовуються вищенаведене пояснення.

У випадку основ, що мають походження із сильних одноосновних кислот і з одновалентним протиіоном-катионом, у даній випадку гідроксидів лужних металів, основу переважно використовують у кількості від 0,2 до 1 моль на моль оксирану (II), особливо від 0,3 до 0,7 моль на моль оксирану (II).

Стадію (I) звичайно здійснюють при температурі від 100 °C до точки кипіння реакційної суміші. Проте, було виявлено, що сполуку формули (I) одержують із високою чистотою, якщо реакцію на стадіях (I) здійснюють при температурі від 110 до 130 °C, особливо від 110 до 120 °C і специфічно від 110 до 115 °C.

Апротонні розчинники представляють собою розчинники без функціональної групи, з якої може дисоціювати протон. Полярні розчинники представляють собою розчинники з діелектричною постійною більше 15. Полярні апротонні розчинники поєднують обидві властивості. Прикладами полярних апротонних розчинників є амідни, такі як N, N-диметилформамід (DMFA) і N, N-диметилацетамід; сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид (DMSO); лактами, такі як N-метилпіролідон (NMP); циклічні прості ефіри, такі як тетрагідрофуран, 1,3-діоксан і 1,4-діоксан; кетони, такі як ацетон і метилетилкетон; нітрили, такі як ацетонітрил; лактони, такі як γ-бутиролактон; нітро сполуки, такі як нітрометан; сечовини, такі як тетраметил сечовина або диметилпропілен сечовина (DMPU), сульфони, такі як сульфолан, і вуглекислоти, такі як диметилкарбонат або етиленкарбонат.

Принаймні один полярний апротонний розчинник, використовуваний на стадіях (I) і (V), може бути однаковим або різним. Переважно, принаймні один полярний апротонний розчинник, використовуваний на стадіях (б), (I) і (V), незалежно вибирають із N, N-диметилформаміду, N, N-диметилацетаміду, диметилсульфоксиду, N-метилпіролідону, тетрагідрофурану, 1,4-діоксану, ацетону, метилетилкетону, ацетонітрилу й їх сумішей. Більш переважно, принаймні один полярний апротонний розчинник, використовуваний на стадіях (б), (I) і (V), незалежно вибирають із N, N-диметилформаміду, N, N-диметилацетаміду, диметилсульфоксиду й N-метилпіролідону. Особливо, принаймні один полярний апротонний розчинник,

використовуваний на стадіях (I), вибирають із N, N-диметилформаміду, N, N-диметилацетаміду, диметилсульфоксиду й N-метилпіролідону, і принаймні один полярний апротонний розчинник, використований на стадіях (б) і (V), представляє собою N, N-диметилформамід. Специфічно, полярний апротонний розчинник, використований на стадіях (б), (I) і (V), представляє собою N, N-диметилформамід.

Відповідно до іншого варіанта здійснення, принаймні один полярний апротонний розчинник, використований на стадіях (I), вибирають із N, N-диметилформаміду, N, N-диметилацетаміду, диметилсульфоксиду й N-метилпіролідону, і принаймні один полярний апротонний розчинник, використований на стадіях (б) і (V), представляє собою N, N-диметилформамід або N-метилпіролідон. Специфічно, відповідно до цього варіанта здійснення, полярний апротонний розчинник, використований на стадіях (б), (I) і (V) представляє собою N, N-диметилформамід або N-метилпіролідон. На стадіях (II), після завершення реакції, увесь або принаймні майже весь полярний (i) апротонний (i) розчинник (и), тобто, принаймні 90 %, переважно принаймні 92 %, особливо принаймні 95 % і специфічно принаймні 98 % полярного (их) апротонного (их) розчинника (ів) видаляють. Процентні значення стосуються кількості розчинника (ів), що вводяться на стадіях (I) (що приймають за 100 %). Якщо стадію (I) здійснюють при високому розведенні, то видаляють мінімальну кількість розчинника, таким чином, що умову зі стадій (V) можна виконати й досягається завдання винаходу уникнути продукції сумішей вода /полярний (i) апротонний (i) розчинник (и), що, мабуть, безсумнівно, ближче до 100 %, ніж у випадках, коли стадію (I) здійснюють при високій концентрації. Переважно полярний (i) апротонний (i) розчинник (и) видаляють настільки, що в отриманій суміші вагове співвідношення, полярного (их) апротонного (их) розчинника (ів), що залишилися, до теоретично присутньої сполуки (I) (тобто, якщо вихід дорівнює 100 %) становить якнайбільше 1:3, тобто, від 1:3 до 0:1, більш переважно якнайбільше 1:4, тобто, від 1:4 до 0:1, особливо якнайбільше 1:7, тобто, від 1:7 до 0:1, більш переважно якнайбільше 1:9, тобто, від 1:9 до 0:1, ще більш переважно якнайбільше 1:19, тобто, від 1:19 до 0:1, і специфічно якнайбільше 1:24, тобто, від 1:24 до 0:1. Розчинник (i) звичайно видаляють шляхом дистиляції.

Температура, використувана для дистиляції, переважно не перевищує температуру реакції на стадіях (I). Таким чином, дистиляцію переважно здійснюють при зниженому тиску. Кількість вилученого (их) розчинника (ів) може бути визначена, наприклад, шляхом зважування кількості вилученого (их) розчинника (ів) і порівняння його з кількістю, введеною на стадію (I), або шляхом газової хроматографії реакційної суміші, отриманої після видалення розчинника (ів).

"Завершення реакції" означає, що реакцію здійснюють доти, поки вже більше не може бути виявлене оксирану (II). Виявлення можна здійснювати за допомогою стандартних методів, таких як ТШХ, ГХ, ВЕРХ або ЯМР зразка реакційної суміші.

Полярний (i) апротонний (i) розчинник (и), що віддаляються на стадіях (II), можуть рециклуватися й знову використовуватися стадії (I), при необхідності, після стадії очищення, наприклад, шляхом ректифікації.

На стадіях (III) суміш, отриману на стадіях (II), розводили за допомогою принаймні одного ароматичного розчинника й розведену суміш екстрагували за допомогою водного середовища, тобто, водою або водним розчином. Водну екстракцію здійснюють для видалення будь-яких утворених солей, якщо вони присутні, надлишку основ, якщо вони присутні, надлишку 1H-[1,2,4]-триазолу, якщо він присутній, залишків полярного (их) апротонного (их) розчинника (ів), якщо вони присутні, і будь-яких інших водорозчинних компонентів, якщо вони присутні. Спочатку може бути доданий принаймні один ароматичний розчинник і потім може бути додана вода або водний розчин до суміші, отриманої на стадіях (II), або навпаки, або принаймні один ароматичний розчинник і вода або водний розчин можуть бути додані одночасно.

Принаймні один ароматичний розчинник, використований на стадіях (III), переважно вибирають із бензолу, толуолу, ксилолів і їх сумішей; і особливо представляє собою толуол.

Водний розчин представляє собою, наприклад, сольовий розчин (насичений водний розчин хлориду натрію), не-насичений водний розчин хлориду натрію, або кислий розчин, наприклад, розведена водна HCl.

Переважно, екстрагуючий агент представляє собою воду або сольовий розчин і особливо представляє собою воду.

У переважному варіанті здійснення винаходу, екстракцію на стадіях (III) здійснюють при температурі від 50 до 90 °C, особливо від 70 до 90 °C. Для цієї мети, переважно, принаймні один ароматичний розчинник додають до суміші, отриманої на стадіях (II), суміш нагрівають до температури від 50 до 90 °C, особливо від 70 до 90 °C, і воду або водний розчин додають для екстрагування, переважно також попередньо нагрітій до температури від 50 до 90 °C, особливо

від 70 до 90 °С. Після додавання також може бути зворотної, тобто, вода або водний розчин можуть бути додані перед принаймні одним ароматичним розчинником; або вода або водний розчин і принаймні один ароматичний розчинник можуть бути додані одночасно; принаймні один із двох переважно попередньо нагрітий від 50 до 90 °С, особливо від 70 до 90 °С. Нагрівання  
5 головним чином здійснюють для поліпшення розчинення компонентів суміші зі стадій (II) в одній із двох систем розчинників (ароматичний розчинник або водне середовище).

Після екстрагування, тобто, після приведення в тісний контакт органічної фази й водної фази одна з одною, водну фазу й органічну фазу розділяють.

На стадіях (IV), при необхідності, частину ароматичного (ix) розчинника (iv), введеного на  
10 стадіях (III) видаляють, з органічної фази, отриманої на стадіях (III), настільки, що отримана суміш містить сполуку (I) у концентрації від 30 до 90 % за вагою, відносно загальної ваги отриманої суміші (тобто, суміші, отриманої після видалення ароматичного (ix) розчинника (iv)).

Стадія (IV) необхідна, якщо кількість ароматичного (ix) розчинника (iv), введеного (ix) на  
15 стадіях (III) є такою високою, що сполука (I) міститься в суміші, отриманої після стадії (III) (а точніше в органічній фазі, відділеній від водної фази) у концентрації нижче 30 % за вагою, відносно загальної ваги суміші.

Переважно, принаймні одну ароматичну сполуку видаляють настільки, що отримана суміш містить сполуку (I) у концентрації від 40 до 65 % за вагою, відносно загальної ваги суміші.

Концентрацію сполуки (I) у суміш визначають за допомогою стандартних процедур,  
20 наприклад, шляхом газової хроматографії або ВЕРХ.

Принаймні одна ароматична сполука, вилучена на стадіях (IV), може бути рециклована й знову використовуватися на стадіях (III), при необхідності, після стадії очищення, наприклад, шляхом ректифікації.

Аналогічно, суміш зі стадій (а) переважно містить сполуку (I) у концентрації від 40 до 65 % за  
25 вагою, відносно загальної ваги суміші.

На стадіях (б) і (V) принаймні один полярний апротонний розчинник додають до суміші, отриманої на стадіях (а), (III) або (IV), у такій кількості, щоб він містився в кількості від 1 до 25 % за вагою, переважно від 2 до 15 % за вагою, більш переважно від 2 до 12 % за вагою, особливо від 2 до 9 % за вагою, специфічно від 2 до 8 % за вагою й надзвичайно специфічно від 3 до 8 %  
30 за вагою, відносно ваги суміші, отриманої після його додавання.

Незважаючи на стадію (II) і водне екстрагування на стадіях (III), у якому полярний (i) апротонний (i) розчинник (ii) повинні бути вилучені більш-менш повністю, суміш, отримана після стадії (III) або після стадії (IV), якщо остання є необхідною, можуть ще містити сліди полярного (ix) апротонного (ix) розчинника (iv). Також суміш зі стадій (а) може містити сліди такого (ix) полярного (ix) апротонного (ix) розчинника (iv). Цей розчинник і кількість, у якій він усе ще є присутній, може бути визначена за допомогою стандартних методів, наприклад, шляхом газової хроматографії, і враховуватися при розрахунках кількості полярного (ix) апротонного (ix) розчинника (iv), яке слід додати на стадіях (б) або (V).

У переважному варіанті здійснення, якщо суміш, отримана на стадіях (а), (III) або (IV), якщо  
40 остання є необхідною, містить тверді речовини, видимі неозброєним оком, то цю суміш нагрівають перед додаванням принаймні одного полярного апротонного розчинника для одержання суміші, у якій немає видимих твердих речовин. Переважно, суміш нагрівають від 50 до 100 °С, особливо від 70 до 90 °С перед додаванням принаймні одного полярного апротонного розчинника.

Кристалізацію на стадіях (в) або (VI) здійснюють за допомогою відомих методів, наприклад,  
45 шляхом простого витримання суміші або шляхом охолодження суміші, особливо, якщо вона була нагрітою на стадіях (б) або (V) або, якщо стадію (б) або (V) здійснювали без нагрівання, шляхом нагрівання й охолодження знову, або шляхом повторного нагрівання охолодженої суміші й знову її охолодження. Охолодження й нагрівання може бути повторено кілька раз. До охолодженого розчину можуть бути додані затравочні кристали сполуки формули (I) для ініціювання кристалізації.

Особливо, кристалізацію на стадіях (в) або (VI) здійснюють шляхом охолодження попередньо нагрітої суміші зі стадій (б) або (V) і необов'язково додавання затравочних кристалів; або, альтернативно, шляхом охолодження попередньо нагрітої суміші зі стадій (б)  
55 або (V), повторного нагрівання й охолодження знову.

Охолодження звичайне позначає охолодження до кімнатної температури або нижче, переважно до температури від +10 °С до -10 °С, особливо від +5 °С до -5 °С і специфічно до 0 °С. Охолодження звичайне здійснюють протягом від 1 до 12 год., переважно протягом від 2 до 10 год., особливо протягом від 6 до 10 год. Охолодження може бути здійснене безупинно або  
60 постадійно, тобто, за декілька температурних стадій.

Утворені кристали відновлюють із маточного розчину за допомогою стандартних методів, наприклад, шляхом фільтрації, седиментації, декантування або центрифугування. Якщо це є бажаним, то кристали звільняють від залишків розчинника, наприклад, шляхом промивання водою й/або упарювання, особливо у вакуумі.

5 Способи згідно з винаходом забезпечують бажаний 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-1-(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-ол із чистотою принаймні 98 %, особливо принаймні 98,5 %, більш переважно принаймні 99 %, відносно ваги твердого продукту, виділеного після стадії (v) або (VI). Способи згідно з винаходом забезпечують 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-1-(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-ол і 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-1-(1,2,4-триазол-4-іл)пропан-2-ол у молярному відношенні принаймні 80:1, переважно принаймні 100:1, особливо принаймні 140:1, більш переважно принаймні 240:1 і специфічно принаймні 300:1.

Приклади

1) Приготування 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-1-(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-олу

15 555,5 г (1,69 моль) 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-2-метилоксирану, 152,0 г (2,2 моль) 1H-[1,2,4]-триазолу, 34,0 г (0,85 моль) NaOH (пластівці) і 1381 г ДМФА завантажували в лабораторну посудину об'ємом 2,5 л при кімнатній температурі. Суміш нагрівали до 115 °C протягом 12 год. для повного перетворення вихідної речовини оксирану (вихід: 92 % у розчині для бажаного ізомеру).

20 Після цього, майже повністю ДМФА (>95 %) видаляли шляхом вакуумної дистиляції з реакційної суміші. Солі й ДМФА, що залишився, відокремлювали від продукту шляхом екстрагування з 1690 г толуолу й 1039 г води при 80 °C. У завершення, 1318 г (78 %) толуолу видаляли із продукту шляхом концентрування органічної фази у вакуумі.

25 ДМФА для кристалізації додавали до розчину продукту в толуолі при 85 °C. Кількість ДМФА представлено в таблиці нижче. Процентні значення стосуються кількості ДМФА, що міститься в отриманій суміші, відносно загальної ваги суміші, отриманої після додавання відповідного кількості ДМФА. Після цього, розчин у толуолі / ДМФА охолоджували приблизно до 70 °C, затравлювали за допомогою зазначеного в заголовку продукту й перемішували протягом 0,5 год. Суспензію повільно охолоджували до 0 °C протягом 8 год. для кристалізації продукту. Продукт відокремлювали шляхом центрифугування з маточної рідини й висушували у вакуумній печі при 80 °C / 50 мбар.

№	Кількість ДМФА [%] <sup>1</sup>	Вміст сполуки (I) [%] <sup>2</sup>	Вміст симетричного ізомеру [%] <sup>3,4</sup>	Вихід [% від теорії] <sup>5</sup>
1	11,2	99,3	0,4	70,3
2	8,7	99,1	0,4	73,0
3	7,0	99,3	0,7	79,3
4	4,0	99,0	0,4	79,5
5	3,5	99,4	0,3	83,9
6*	0	92,3	6,5	80,2

<sup>1</sup> % за вагою, відносно загальної ваги суміші, отриманої після додавання ДМФА

<sup>2</sup> % за вагою, відносно загальної ваги твердого продукту, отриманого після висушування

<sup>3</sup> симетричний ізомер = 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-1-(1,2,4-триазол-4-іл)пропан-2-ол

<sup>4</sup> % за вагою, відносно загальної ваги твердого продукту, отриманого після висушування

<sup>5</sup> % у молях, відносно використаної кількості [моль] оксирану (II)

\* порівняльний приклад

35 2) Кристалізація в Radleys Carousel

Використовувані кількості: У кожному випадку, 118 г органічної фази, що містить продукт (вміст: 25,0 %,) в о-ксилолі

Прилад: Radleys Carousel з колбою об'ємом 250 мл і відповідною тefлоновою лопатевою мішалкою.

40 Процедура: Осаджені тверді речовини розчиняли при 100 °C і додавали відповідну кількість полярного апротонного розчинника. Нагрівання виключали й суміш охолоджували, при цьому струшували при 730 оборотів/хвилину. Після перемішування протягом ночі, осаджені тверді речовини відокремлювали шляхом фільтрації з відсмоктуванням при кімнатній температурі (21 °C).

Тверді речовини промивали за допомогою 23,2 г о-ксилолу (285 г/моль едукту) і висушували при 25 мбар й 60 °С у вакуумній сушильній шафі протягом ночі.

Результати:

2а) полярний апротонний розчинник: ДМФА

5

№	Кількість ДМФА [%] <sup>1</sup>	Вміст сполуки (I) [%] <sup>2</sup>	Вміст симетричного ізомеру [%] <sup>3,4</sup>	Вихід [% від теорії] <sup>5</sup>
1*	0	96,1	2,82	85,3
2	1,5	97,2	1,84	81,2
3	2,9	96,0	2,40	76,3
4	4,3	97,1	1,19	69,7
5	5,7	96,7	1,65	67,0
6	7,0	97,8	1,16	59,0

2б) полярний апротонний розчинник: NMP

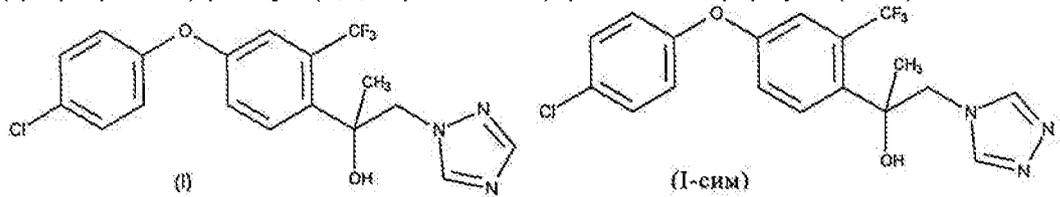
№	Кількість NMP [%] <sup>1</sup>	Вміст сполуки (I) [%] <sup>2</sup>	Вміст симетричного ізомеру [%] <sup>3,4</sup>	Вихід [% від теорії] <sup>5</sup>
1*	0	96,6	2,46	85,7
2	1,5	96,6	1,32	79,8
3	2,9	96,5	2,14	74,9
4	4,3	98,2	0,84	68,6
5	5,7	98,1	0,84	64,6
6	7,0	97,9	0,91	57,8

Пояснення для \*, 1, 2, 3, 4, 5 див. вище.

10

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-1-(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-олу формули (I) із суміші, що містить сполуку формули (I) і 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-1-(1,2,4-триазол-4-іл)пропан-2-ол формули (I-сим):



15

який включає:

(а) забезпечення суміші, що містить сполуки формул (I) і (I-сим) у принаймні одному ароматичному розчиннику, де суміш містить сполуку формули (I) у концентрації від 30 до 90 % за масою, відносно загальної маси суміші;

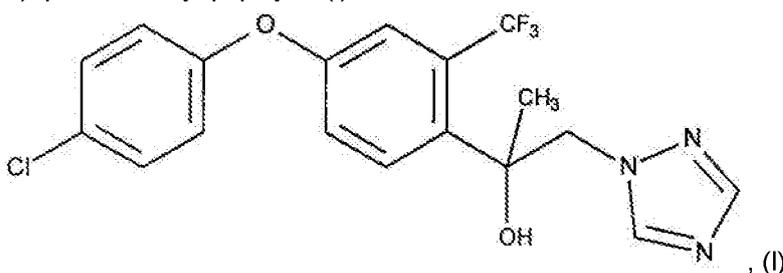
20

(б) додавання до суміші зі стадії (а) принаймні одного полярного апротонного розчинника, таким чином, що він міститься в кількості від 1 до 25 % за масою, відносно маси розчину, одержаного після додавання принаймні одного полярного апротонного розчинника, вибраного з N,N-диметилформаміду, N,N-диметилацетаміду, диметилсульфоксиду й N-метилпіролідону; і

25

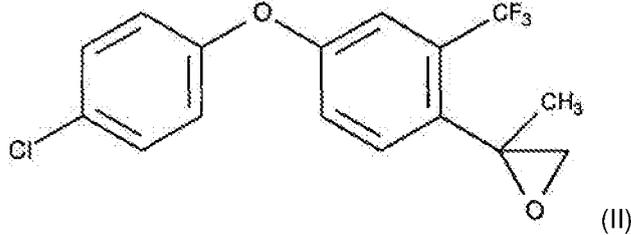
(в) кристалізацію сполуки формули (I) із суміші, одержаної на стадії (б).

2. Спосіб одержання 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-1-(1,2,4-триазол-1-іл)пропан-2-олу формули (I):



який включає наступні стадії:

(I) взаємодію 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)феніл]-2-метилоксирану формули (II)



з 1H-[1,2,4]-триазолом у присутності основи в принаймні одному полярному апротонному розчиннику, вибраному з N,N-диметилформаміду, N,N-диметилацетаміду, диметилсульфоксиду й N-метилпіролідону;

(II) після завершення реакції видалення принаймні 90 % принаймні одного полярного апротонного розчинника;

(III) розведення суміші, одержаної на стадії (II), за допомогою принаймні одного ароматичного розчинника й екстрагування розведеної суміші водою або водним розчином;

(IV) при необхідності, видалення частини ароматичного розчинника, введеного на стадії (III), з органічної фази, одержаної на стадії (III), настільки, що одержана суміш містить сполуку (I) у концентрації від 30 до 90 % за масою, відносно загальної маси суміші;

(V) додавання до суміші, одержаної на стадії (III) або (IV) принаймні одного полярного апротонного розчинника, вибраного з N,N-диметилформаміду, N,N-диметилацетаміду, диметилсульфоксиду й N-метилпіролідону, таким чином, що він міститься в кількості від 1 до 25 % за масою, відносно маси суміші, одержаного після додавання принаймні одного полярного апротонного розчинника; і

(VI) кристалізацію сполуки формули (I) із суміші, одержаної на стадії (V).

3. Спосіб за п. 2, де основа, використовувана на стадії (I), являє собою неорганічну основу, вибрану з LiOH, NaOH, KOH, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Li<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> і K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, і особливо являє собою NaOH або KOH.

4. Спосіб за п. 3, де основа являє собою LiOH, NaOH або KOH, особливо NaOH або KOH, і використовують у кількості від 0,2 до 1 моль на моль сполуки (II), особливо від 0,3 до 0,7 моль на моль сполуки (II).

5. Спосіб за будь-яким з пп. 2-4, де стадію (I) здійснюють при температурі від 110 до 130 °С, особливо від 110 до 115 °С.

6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де принаймні один полярний апротонний розчинник, використовуваний на стадіях (б), (I) і (V), являє собою N,N-диметилформамід.

7. Спосіб за будь-яким з пп. 2-6, де на стадії (II) принаймні 92 %, особливо принаймні 95 % принаймні одного полярного апротонного розчинника видалають.

8. Спосіб за будь-яким з пп. 2-7, де на стадії (II) принаймні один полярний апротонний розчинник видалають настільки, що в одержаній суміші масове співвідношення принаймні одного полярного апротонного розчинника, що залишився, і теоретично присутньої сполуки (I) становить від 1:3 до 0:1, переважно від 1:4 до 0:1, особливо від 1:7 до 0:1, більш переважно від 1:9 до 0:1, ще більш переважно від 1:19 до 0:1 і специфічно від 1:24 до 0:1.

9. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де принаймні один ароматичний розчинник, використовуваний на стадіях (а) і (III), вибирають із бензолу, толуолу, ксилолів і їх сумішей; і особливо являє собою толуол.

10. Спосіб за будь-яким з пп. 2-9, де на стадії (III) розведену суміш екстрагують водою або сольовим розчином і особливо водою.

11. Спосіб за будь-яким з пп. 2-10, де екстракцію на стадії (III) здійснюють при температурі від 50 до 90 °С, особливо від 70 до 90 °С.

12. Спосіб за будь-яким з пп. 2-11, де на стадії (IV) принаймні одну ароматичну сполуку видалають настільки, що одержана суміш містить сполуку (I) у концентрації від 40 до 65 % за вагою, відносно загальної маси суміші.

13. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де на стадіях (б) і (V) принаймні один полярний апротонний розчинник, вибраний з N,N-диметилформаміду, N,N-диметилацетаміду, диметилсульфоксиду й N-метилпіролідону, додають у кількості від 2 до 12 % за масою, переважно від 2 до 9 % за масою, особливо від 2 до 8 % за масою, специфічно від 3 до 8 % за масою, відносно маси суміші, одержаної після додавання принаймні одного полярного апротонного розчинника.

14. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де на стадіях (б) і (V) суміш, одержану на стадіях (а), (III) або (IV), нагрівають перед додаванням принаймні одного полярного апротонного

розчинника, вибраного з N,N-диметилформаміду, N,N-диметилацетаміду, диметилсульфоксиду й N-метилпіролідону, для одержання суміші, у якій немає видимих твердих речовин.

5 15. Спосіб за п. 14, де на стадіях (б) і (V) суміш, одержану на стадіях (а), (III) або (IV), нагрівають від 50 до 100 °С, особливо від 70 до 90 °С перед додаванням принаймні одного полярного апротонного розчинника, вибраного з N,N-диметилформаміду, N,N-диметилацетаміду, диметилсульфоксиду й N-метилпіролідону.

10 16. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де кристалізацію на стадіях (в) і (VI) здійснюють шляхом охолодження попередньо нагрітої суміші зі стадій (б) і (V) і необов'язково додавання затравочних кристалів; або шляхом охолодження попередньо нагрітої суміші зі стадій (б) і (V), повторного нагрівання й охолодження знову.