

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201891396** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2019.01.31

(51) Int. Cl. *C07D 249/08* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.12.15

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-[4-(4-ХЛОРФЕНОКСИ)-2-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-1-(1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ПРОПАН-2-ОЛА

(31) 15201269.6

(32) 2015.12.18

(33) EP

(86) PCT/EP2016/081113

(87) WO 2017/102905 2017.06.22

(71) Заявитель:

БАСФ АГРО Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:

**Геххардт Йоахим, Зелингер Даниэль,
Эресманн Манфред, Гётц Роланд (DE)**

(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к способу получения 2-[4-(4-хлорфеноксид)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола с высокой чистотой. В особенности, оно относится к способу, в котором это соединение эффективно отделяют от его изомера 1,2,4-триазол-4-ила.

A1

201891396

201891396

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 2-[4-(4-ХЛОРФЕНОКСИ)-2-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНИЛ]-1-(1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ПРОПАН-2-ОЛА

5

Настоящее изобретение относится к способу получения 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола с высокой чистотой. В особенности, оно относится к способу, в котором это соединение эффективно отделяют от его изомера 1,2,4-триазол-4-ила.

10

2-[4-(4-Хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол представляет собой эффективный фунгицид, описанный, например, в WO 2014/108286 и WO 2015/091045. Обычно он синтезируется из 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метил-оксирана, который реагирует с 1Н-[1,2,4]-триазолом. Тем не менее, эта реакция не является полностью

15

селективной; за исключением желательного 1,2,4-триазол-1-ильного соединения, также образуется 1,2,4-триазол-4-ильный изомер (то есть, соответствующее соединение, в котором, однако, триазольное кольцо связано с помощью его 4-положения с остальной частью молекулы. В WO 2013/007767 описан синтез 2-[4-(4-Хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола.

20

WO 2009/0691340 относится к способу получения лекарственного средства нестероидного ингибитора ароматазы Летрозола и его промежуточных соединений. В сельскохозяйственной химии, он обычно рассматривается как основной для обеспечения активных компонентов с высокой чистотой для обеспечения высокой надежности продукта и избежания неожиданных и

25

нежелательных побочных эффектов, обусловленных побочными продуктами или другими примесями.

В WO 2014/108286 описан способ синтеза 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-

(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола путем

взаимодействия соответствующего оксирана с 1Н-[1,2,4]-триазолом. Реакцию

30

обычно осуществляют в диметилформаиде, диметилацетаиде или N-

метилпирролидоне. После завершения реакции растворитель упаривают большей

частью; например, по меньшей мере 55% или, как реализовано в

экспериментальной части, около 80% растворителя удаляют. Затем добавляют

воду и неполярный растворитель, специфически толуол, и желательный продукт

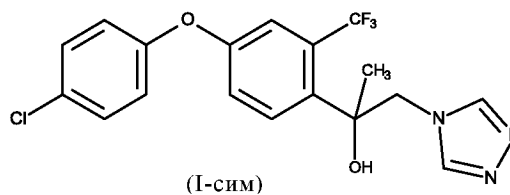
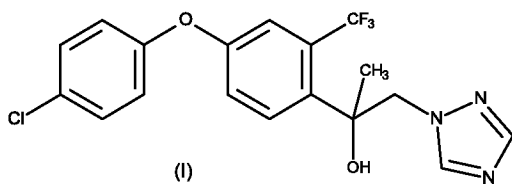
кристаллизуют непосредственно из концентрированной толуольной смеси. Тем не менее, из экспериментальной части, не является понятным, насколько хорошо этот процесс можно воспроизвести, поскольку описанные результаты являются неоднозначными.

5 Одной из проблем, возникающих в этом способе, является то, что часть полярного растворителя, используемого в реакции оксирана с триазолом, которая не упаривается, перемещается по меньшей мере частично в водную фазу на стадию экстракции и удаляется вместе с ней. С одной стороны, такие смеси вода/полярный апротонный растворитель не могут утилизироваться как таковые, 10 поскольку их влияние на окружающую среду проблемное. Кроме того, является желательным восстановить максимального возможное количество растворителя для возможности его рециклизации и меньшего количества отходов. С другой стороны, разделение смесей вода/полярный апротонный растворитель трудоемкое и энергозатратное, поскольку полярные апротонные растворители, 15 используемые в этой ссылке, все имели точку кипения выше точки кипения воды.

Как было обнаружено изобретателями настоящего изобретения, удаление полярного апротонного растворителя полностью после завершения реакции не является решением, поскольку чистота желательного продукта снижается 20 неудовлетворительно.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является обеспечение способа, в котором получают 2-[4-(4-хлорфеноксид)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол с высокой чистотой и в особенности с ничтожно малым количеством нежелательного 1,2,4-триазол-4-ильного изомера (то есть 2- 25 [4-(4-хлорфеноксид)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-4-ил)пропан-2-ола); и в котором, кроме того, удается избежать продукции жидких отходов, содержащих существенные количества полярного апротонного растворителя, используемого в реакции 2-[4-(4-хлорфеноксид)-2-(трифторметил)фенил]-2-метил-оксирана с 1H-[1,2,4]-триазолом.

30 В первом аспекте, настоящее изобретение относится к способу (способ А) получения 2-[4-(4-хлорфеноксид)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола формулы (I) из смеси, содержащей соединение формулы (I) и 2-[4-(4-хлорфеноксид)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-4-ил)пропан-2-ол формулы (I-сим)

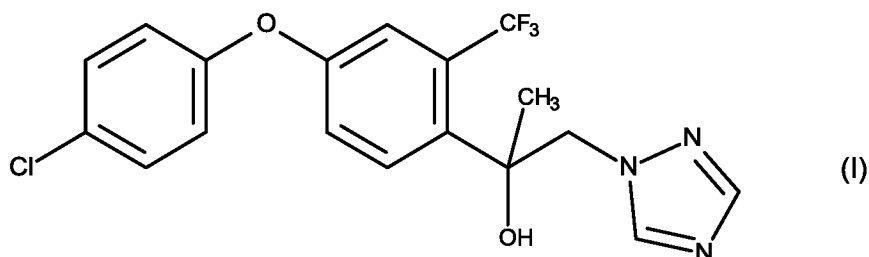


который включает:

- 5 (а) обеспечение смеси, содержащей соединения формул (I) и (I-сим) в по меньшей мере одном ароматическом растворителе, где смесь содержит соединение формулы (I) в концентрации от 30 до 90% по весу, относительно общего веса смеси;
- 10 (б) добавление к смеси со стадии (а) по меньшей мере одного полярного апротонного растворителя, таким образом, что он содержится в количестве от 1 до 25% по весу, относительно веса раствора, полученного после добавления по меньшей мере одного полярного апротонного растворителя;
- и
- (в) кристаллизацию соединения формулы (I) из смеси, полученной на стадии (б).
- 15 Смесь, обеспечиваемая на стадии (а), может содержать, кроме соединений (I) и (I-сим) и по меньшей мере одного ароматического растворителя, примеси, такие как непрореагировавшее исходное вещество, из которого образуются соединения (I) и (I-сим). Также они могут содержать следы других органических растворителей (то есть растворителей, отличающихся от ароматического (их)
- 20 растворителя (ей), используемого (ых) на стадии (а)). Тем не менее, эти примеси и другие органические растворители, если они присутствуют, содержатся в небольших количествах, предпочтительно в суммарном количестве самое большее 15% по весу, более предпочтительно самое большее 10% по весу, в особенности самое большее 5% по весу, относительно суммарного веса смеси. В
- 25 особенности другие органические растворители, если они присутствуют, содержатся в количестве самое большее 10% по весу, предпочтительно самое большее 8% по весу, в особенности самое большее 5% по весу, специфически самое большее 2% по весу, относительно суммарного веса смеси.
- Смеси, содержащие соединения (I) и (I-сим), обычно образуются, если
- 30 соединение (I) приготовлено путем нуклеофильного присоединения или замещения с помощью 1H-[1,2,4]-триазола к/на электрофильном атоме углерода

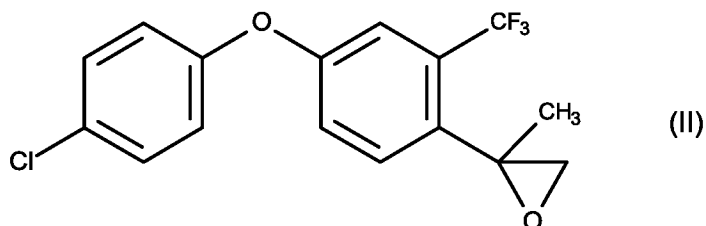
молекулы-предшественника соединения (I). Например, такие смеси обычно образуются, если 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метил-оксиран подвергают реакции с 1H-[1,2,4]-триазолом.

Таким образом, во втором аспекте, настоящее изобретение относится к способу (способ Б) получения 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола формулы (I)



который включает следующий стадии:

(I) взаимодействие 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метил-оксирана формулы (II)



с 1H-[1,2,4]-триазолом в присутствии основания в по меньшей мере одном полярном апротонном растворителе;

(II) после завершения реакции удаление по меньшей мере 90% полярного апротонного растворителя;

(III) разведение смеси, полученной на стадии (II), с помощью по меньшей мере одного ароматического растворителя и экстрагирование разведенной смеси водой или водным раствором;

(IV) при необходимости, удаление части ароматического растворителя, введенного на стадии (III), из органической фазы, полученной на стадии (III), до такой степени, что полученная смесь содержит соединение (I) в концентрации от 30 до 90% по весу, относительно общего веса смеси;

(V) добавление к смеси, полученной на стадии (III) или (IV) по меньшей мере один полярный апротонный растворитель таким образом, что он

содержится в количестве от 1 до 25% по весу, относительно веса смеси, полученного после добавления по меньшей мере одного полярного апротонного растворителя; и

(VI) кристаллизацию соединения формулы (I) из смеси, полученной на стадии (V).

На стадии (I) способа Б 1H-[1,2,4]-триазол предпочтительно используют в по меньшей мере эквимольных количествах по отношению к оксирану (II).

Предпочтительно, оксиран (II) и 1H-[1,2,4]-триазол используют в молярном отношении от 1:1 до 1:4, более предпочтительно от 1:1 до 1:3, в особенности от 1:1,1 до 1:2, более предпочтительно от 1:1,1 до 1:1,5 и специфически от 1:1,1 до 1:1,35.

Основание, используемое на стадии (I), может представлять собой неорганическое или органическое основание. Неорганические основания представляют собой, например, щелочные и щелочно-земельные гидроксиды, карбонаты, гидрокарбонаты, фосфаты и гидрофосфаты. Органические основания представляют собой, например, пиридин, замещенные пиридины, такие как лутидин или 4-(диметиламино)-пиридин, третичные амины, такие как триэтиламин, трипропиламин, диизопропилэтиламин или морфолин, или циклические амидины, такие как 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (DABCO), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU) или 1,5-диазабицикло(4.3.0)нон-5-ен (DBN).

Тем не менее, предпочтительно используют неорганические основания.

Предпочтительные неорганические основания представляют собой гидроксиды, карбонаты и фосфаты щелочных металлов, в особенности LiOH, NaOH, KOH, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Li₃PO₄, Na₃PO₄ или K₃PO₄. В особенности, используют гидроксиды щелочных металлов, и в частности NaOH или KOH.

Чрезвычайно специфически, используют NaOH.

В специфическом варианте осуществления, по меньшей мере часть 1H-[1,2,4]-триазола используют в качестве соответствующей соли щелочного металла, например, в качестве его Li⁺, Na⁺ или K⁺ соли. Ее получают путем взаимодействия 1H-[1,2,4]-триазола с соответствующим гидроксидом (то есть, LiOH, NaOH или KOH), гидридом (LiH или NaH) или алкоголятом (например, метанолат, этанолат или *трет*-бутанолат натрия или калия) и выделения ее перед ее введением в реакцию со стадии (I).

Сильные основания, то есть, основания с pK_b ниже 3,75, предпочтительно используются в максимальной степени стехиометрических количествах по отношению к оксирану (II). В случае оснований, имеющих происхождение из многоосновных кислот, таких как карбонаты и фосфаты, и также в случае оснований, имеющих происхождение из одноосновных кислот, но с двух- или трехкратно заряженным противоионом-катионом, таких как гидроксиды щелочно-земельных металлов, например, $Ca(OH)_2$, термин "стехиометрический" учитывает, сколько протонных оснований можно нейтрализовать. Например, в случае гидроксида щелочного металла, стехиометрические количества по отношению к оксирану (II) обозначают молярное отношение 1:1, тогда как в случае карбонатов щелочных и щелочно-земельных металлов или гидроксидов щелочно-земельных металлов стехиометрические количества по отношению к оксирану (II) обозначают молярное отношение оксирана к основанию 2:1, и в случае фосфатов щелочных металлов стехиометрические количества по отношению к оксирану (II) обозначают молярное отношение оксирана к фосфату 3:1.

Слабые основания (то есть, основания с pK_b по меньшей мере 3,75) предпочтительно используют по меньшей мере в стехиометрических количествах. Для "стехиометрических количеств" в случае оснований, имеющих происхождение из многоосновных кислот, применяются вышеприведенное пояснение.

В случае оснований, имеющих происхождение из сильных одноосновных кислот и с одновалентным противоионом-катионом, в данной случае гидроксидов щелочных металлов, основание предпочтительно используют в количестве от 0,2 до 1 моль на моль оксирана (II), в особенности от 0,3 до 0,7 моль на моль оксирана (II).

Стадию (I) обычно осуществляют при температуре от $100^\circ C$ до точки кипения реакционной смеси. Тем не менее, было обнаружено, что соединение формулы (I) получают с высокой чистотой, если реакцию на стадии (I) осуществляют при температуре от 110 до $130^\circ C$, в особенности от 110 до $120^\circ C$ и специфически от 110 до $115^\circ C$.

Апротонные растворители представляют собой растворители без функциональной группы, из которой может диссоциировать протон. Полярные растворители представляют собой растворители с диэлектрической постоянной

больше 15. Полярные апротонные растворители объединяют оба свойства.

Примерами полярных апротонных растворителей являются амиды, такие как N,N-диметилформамид (DMFA) и N,N-диметилацетамид; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид (DMSO); лактамы, такие как N-метилпирролидон (NMP); циклические простые эфиры, такие как тетрагидрофуран, 1,3-диоксан и 1,4-диоксан; кетоны, такие как ацетон и метилэтилкетон; нитрилы, такие как ацетонитрил; лактоны, такие как γ -бутиролактон; нитро соединения, такие как нитрометан; мочевины, такие как тетраметил мочевины или диметилпропилен мочевины (DMPU), сульфоны, такие как сульфолан, и углекислоты, такие как диметилкарбонат или этиленкарбонат.

По меньшей мере один полярный апротонный растворитель, используемый на стадии (I) и (V), может быть одинаковым или различным. Предпочтительно, по меньшей мере один полярный апротонный растворитель, используемый на стадии (б), (I) и (V), независимо выбирают из N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, диметилсульфоксида, N-метилпирролидона, тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, ацетона, метилэтилкетона, ацетонитрила и их смесей. Более предпочтительно, по меньшей мере один полярный апротонный растворитель, используемый на стадии (б), (I) и (V), независимо выбирают из N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, диметилсульфоксида и N-метилпирролидона. В особенности, по меньшей мере один полярный апротонный растворитель, используемый на стадии (I), выбирают из N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, диметилсульфоксида и N-метилпирролидона, и по меньшей мере один полярный апротонный растворитель, используемый на стадии (б) и (V), представляет собой N,N-диметилформамид. Специфически, полярный апротонный растворитель, используемый на стадии (б), (I) и (V), представляет собой N,N-диметилформамид.

В соответствии с другим вариантом осуществления, по меньшей мере один полярный апротонный растворитель, используемый на стадии (I), выбирают из N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, диметилсульфоксида и N-метилпирролидона, и по меньшей мере один полярный апротонный растворитель, используемый на стадии (б) и (V) представляет собой N,N-диметилформамид или N-метилпирролидон. Специфически, в соответствии с этим вариантом осуществления, полярный апротонный растворитель,

используемый на стадии (б), (I) и (V) представляет собой N,N-диметилформамид или N-метилпирролидон. На стадии (II), после завершения реакции, весь или по меньшей мере почти весь полярный (ые) апротонный (ые) растворитель (и), то есть, по меньшей мере 90%, предпочтительно по меньшей мере 92%, в особенности по меньшей мере 95% и специфически по меньшей мере 98% полярного (ых) апротонного (ых) растворителя (ей) удаляют. Процентные значения относятся к количеству растворителя (ей), вводимых на стадии (I) (что принимается за 100%). Если стадию (I) осуществляют при высоком разведении, то удаляют минимальное количество растворителя, таким образом, что условие со стадии (V) можно выполнить и достигается задача изобретения избежать продукции смесей вода /полярный (е) апротонный (е) растворитель(и), что, очевидно, несомненно, ближе к 100%, чем в случаях, когда стадию (I) осуществляют при высокой концентрации. Предпочтительно полярный (е) апротонный (е) растворитель (и) удаляют до такой степени, что в полученной смеси весовое соотношение оставшегося (ихся) полярного (ых) апротонного (ых) растворителя (ей) к теоретически присутствующему соединению (I) (то есть, если выход равен 100%) составляет самое большее 1:3, то есть, от 1:3 до 0:1, более предпочтительно самое большее 1:4, то есть, от 1:4 до 0:1, в особенности самое большее 1:7, то есть, от 1:7 до 0:1, более предпочтительно самое большее 1:9, то есть, от 1:9 до 0:1, еще более предпочтительно самое большее 1:19, то есть, от 1:19 до 0:1, и специфически самое большее 1:24, то есть, от 1:24 до 0:1. Растворитель (и) обычно удаляют путем дистилляции.

Температура, используемая для дистилляции, предпочтительно не превышает температуру реакции на стадии (I). Таким образом, дистилляцию предпочтительно осуществляют при пониженном давлении. Количество удаленного (ых) растворителя (ей) может быть определено, например, путем взвешивания количества удаленного (ых) растворителя (ей) и сравнения его с количеством, введенным на стадию (I), или путем газовой хроматографии реакционной смеси, полученной после удаления растворителя (ей).

"Завершение реакции" обозначает, что реакцию осуществляют до тех пор, пока уже больше не может быть обнаружено оксирана (II). Обнаружение можно осуществлять с помощью стандартных методов, таких как ТСХ, ГХ, ВЭЖХ или ЯМР образца реакционной смеси.

Полярный (е) апротонный (е) растворитель (и), удаляемые на стадии (II), могут рециклироваться и снова использоваться стадии (I), при необходимости, после стадии очистки, например, путем ректификации.

5 На стадии (III) смесь, полученную на стадии (II), разводят с помощью по меньшей мере одного ароматического растворителя и разведенную смесь экстрагировали с помощью водной среды, то есть, водой или водным раствором. Водную экстракцию осуществляют для удаления любых образованных солей, если они присутствуют, избытка оснований, если они присутствуют, избытка 1H-[1,2,4]-триазола, если он присутствует, остатков полярного (ых)
10 апротонного (ых) растворителя (ей), если они присутствуют, и любых других водорастворимых компонентов, если они присутствуют. Сначала может быть добавлен по меньшей мере один ароматический растворитель и затем может быть добавлена вода или водный раствор к смеси, полученной на стадии (II), или наоборот, или по меньшей мере один ароматический растворитель и вода или
15 водный раствор могут быть добавлены одновременно.

По меньшей мере один ароматический растворитель, используемый на стадии (III), предпочтительно выбирают из бензола, толуола, ксилолов и их смесей; и в особенности представляет собой толуол.

20 Водный раствор представляет собой, например, солевой раствор (насыщенный водный раствор хлорида натрия), не-насыщенный водный раствор хлорида натрия, или кислый раствор, например, разведенная водная HCl.

Предпочтительно, экстрагирующий агент представляет собой воду или солевой раствор и в особенности представляет собой воду.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения, экстракцию на
25 стадии (III) осуществляют при температуре от 50 до 90°C, в особенности от 70 до 90°C. Для этой цели, предпочтительно, по меньшей мере один ароматический растворитель добавляют к смеси, полученной на стадии (II), смесь нагревают до температуры от 50 до 90°C, в особенности от 70 до 90°C, и воду или водный раствор добавляют для экстрагирования, предпочтительно также предварительно
30 нагретый до температуры от 50 до 90°C, в особенности от 70 до 90°C. После добавления также может быть обратной, то есть, вода или водный раствор могут быть добавлены перед по меньшей мере одним ароматическим растворителем; или вода или водный раствор и по меньшей мере один ароматический растворитель могут быть добавлены одновременно; по меньшей мере один из

двух предпочтительно предварительно нагретый от 50 до 90°C, в особенности от 70 до 90°C. Нагревание главным образом осуществляют для улучшения растворения компонентов смеси со стадии (II) в одной из двух систем растворителей (ароматический растворитель или водная среда).

5 После экстрагирования, то есть, после приведения в тесный контакт органической фазы и водной фазы друг с другом, водную фазу и органическую фазу разделяют.

На стадии (IV), при необходимости, часть ароматического (их) растворителя (ей), введенного на стадии (III) удаляют, из органической фазы, полученной на
10 стадии (III), до такой степени, что полученная смесь содержит соединение (I) в концентрации от 30 до 90% по весу, относительно общего веса полученной смеси (то есть, смеси, полученной после удаления ароматического (их) растворителя (ей)).

Стадия (IV) необходима, если количество ароматического (их) растворителя
15 (ей), введенного (ых) на стадии (III) является такой высокой, что соединение (I) содержится в смеси, полученной после стадии (III) (а точнее в органической фазе, отделенной от водной фазы) в концентрации ниже 30% по весу, относительно общего веса смеси.

Предпочтительно, по меньшей мере одно ароматическое соединение удаляют до
20 такой степени, что полученная смесь содержит соединение (I) в концентрации от 40 до 65% по весу, относительно общего веса смеси.

Концентрацию соединения (I) в смесь определяют с помощью стандартных процедур, например, путем газовой хроматографии или ВЭЖХ.

По меньшей мере одно ароматическое соединение, удаленное на стадии (IV),
25 может быть рециклировано и снова использоваться на стадии (III), при необходимости, после стадии очистки, например, путем ректификации.

Аналогично, смесь со стадии (а) предпочтительно содержит соединение (I) в концентрации от 40 до 65% по весу, относительно общего веса смеси.

На стадии (б) и (V) по меньшей мере один полярный апротонный растворитель
30 добавляют к смеси, полученной на стадии (а), (III) или (IV), в таком количестве, чтобы он содержался в количестве от 1 до 25% по весу, предпочтительно от 2 до 15% по весу, более предпочтительно от 2 до 12% по весу, в особенности от 2 до 9% по весу, специфически от 2 до 8% по весу и чрезвычайно специфически от 3 до 8% по весу, относительно веса смеси, полученной после его добавления.

Несмотря на стадию (II) и водное экстрагирование на стадии (III), в котором полярный (е) аprotонный (е) растворитель (и) должны быть удалены более или менее полностью, смесь, полученная после стадии (III) или после стадии (IV), если последняя является необходимой, могут еще содержать следы полярного (ых) аprotонного (ых) растворителя (ей). Также смесь со стадии (а) может содержать следы такого (их) полярного (ых) аprotонного (ых) растворителя (ей). Этот растворитель и количество, в котором он все еще присутствует, может быть определено с помощью стандартных методов, например, путем газовой хроматографии, и учитываться при расчете количества полярного (ых) аprotонного (ых) растворителя (ей), которое следует добавить на стадии (б) или (V).

В предпочтительном варианте осуществления, если смесь, полученная на стадии (а), (III) или (IV), если последняя является необходимой, содержит твердые вещества, видимые невооруженным глазом, то эту смесь нагревают перед добавлением по меньшей мере одного полярного аprotонного растворителя для получения смеси, в которой нет видимых твердых веществ. Предпочтительно, смесь нагревают от 50 до 100°C, в особенности от 70 до 90°C перед добавлением по меньшей мере одного полярного аprotонного растворителя.

Кристаллизацию на стадии (в) или (VI) осуществляют с помощью известных методов, например, путем простого выдерживания смеси или путем охлаждения смеси, в особенности, если она была нагретой на стадии (б) или (V) или, если стадию (б) или (V) осуществляли без нагревания, путем нагревания и охлаждения опять, или путем повторного нагревания охлажденной смеси и снова ее охлаждения. Охлаждение и нагревание может быть повторено несколько раз.

К охлажденному раствору могут быть добавлены затравочные кристаллы соединения формулы (I) для инициирования кристаллизации.

В особенности, кристаллизацию на стадии (в) или (VI) осуществляют путем охлаждения предварительно нагретой смеси со стадии (б) или (V) и необязательно добавления затравочных кристаллов; или, альтернативно, путем охлаждения предварительно нагретой смеси со стадии (б) или (V), повторного нагревания и охлаждения опять.

Охлаждение обычно обозначает охлаждение до комнатной температуры или ниже, предпочтительно до температуры от +10°C до -10°C, в особенности от +5°C до -5°C и специфически до 0°C. Охлаждение обычно осуществляют в

течение от 1 до 12 ч, предпочтительно в течение от 2 до 10 ч, в особенности в течение от 6 до 10 ч. Охлаждение может быть осуществлено непрерывно или постадийно, то есть, за несколько температурных стадий.

5 Образованные кристаллы восстанавливают из маточного раствора с помощью стандартных методов, например, путем фильтрации, седиментации, декантирования или центрифугирования. Если это является желательным, то кристаллы освобождают от остатков растворителя, например, путем промывания водой и/или упаривания, в особенности в вакууме.

10 Способы согласно изобретению обеспечивают желательный 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ол с чистотой по меньшей мере 98%, в особенности по меньшей мере 98,5%, более предпочтительно по меньшей мере 99%, относительно веса твердого продукта, выделенного после стадии (v) или (VI). Способы согласно изобретению обеспечивают 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-
15 ил)пропан-2-ол и 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-4-ил)пропан-2-ол в молярном отношении по меньшей мере 80:1, предпочтительно по меньшей мере 100:1, в особенности по меньшей мере 140:1, более предпочтительно по меньшей мере 240:1 и специфически по меньшей мере 300:1.

20

Примеры

1) Приготовление 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-1-ил)пропан-2-ола

25 555,5 г (1,69 моль) 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метил-оксирана, 152,0 г (2,2 моль) 1Н-[1,2,4]-триазола, 34,0 г (0,85 моль) NaOH (хлопья) и 1381 г ДМФА загружали в лабораторный сосуд объемом 2,5 л при комнатной температуре. Смесь нагревали до 115°C в течение 12 ч для полного превращения исходного вещества оксирана (выход: 92 % в растворе для желательного изомера).

30 После этого, почти полностью ДМФА (> 95%) удаляли путем вакуумной дистилляции из реакционной смеси. Соли и оставшийся ДМФА отделяли от продукта путем экстрагирования с 1690 г толуола и 1039 г воды при 80°C. В завершение, 1318 г (78%) толуола удаляли из продукта путем концентрирования органической фазы в вакууме.

ДМФА для кристаллизации добавляли к раствору продукта в толуоле при 85°C. Количество ДМФА представлено в таблице ниже. Процентные значения относятся к количеству ДМФА, содержащегося в полученной смеси, относительно общего веса смеси, полученной после добавления соответствующего количества ДМФА. После этого, раствор в толуоле / ДМФА охлаждали приблизительно до 70°C, затравливали с помощью указанного в заглавии продукта и перемешивали в течение 0,5 ч. Суспензию медленно охлаждали до 0°C в течение 8 ч для кристаллизации продукта. Продукт отделяли путем центрифугирования из маточной жидкости и высушивали в вакуумной печи при 80°C / 50 мбар.

№.	Количество ДМФА [%] ¹	Содержание соединения (I) [%] ²	Содержание симметричного изомера [%] ^{3,4}	Выход [% от теории] ⁵
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

¹ % по весу, относительно общего веса смеси, полученной после добавления ДМФА

² % по весу, относительно общего веса твердого продукта, полученного после высушивания

³ симметричный изомер = 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-триазол-4-ил)пропан-2-ол

⁴ % по весу, относительно общего веса твердого продукта, полученного после высушивания

⁵ % в молях, относительно использованного количества [моль] оксирана (II)

* сравнительный пример

2) Кристаллизация в Radleys Carousel

Используемые количества: В каждом случае, 118 г органической фазы, содержащей продукт (содержание: 25,0 %,) в *o*-ксилоле

25 Прибор: Radleys Carousel с колбой объемом 250 мл и соответствующей тефлоновой лопастной мешалкой.

Процедура: Осажденные твердые вещества растворяли при 100°C и добавляли соответствующее количество полярного апротонного растворителя. Нагревания выключали и смесь охлаждали, при этом встряхивали при 730 оборотов/минуту. После перемешивания в течение ночи, осажденные твердые вещества отделяли путем фильтрации с отсасыванием при комнатной температуре (21°C).
 5 Твердые вещества промывали с помощью 23,2 г *o*-ксилола (285 г/моль эдукта) и высушивали при 25 мбар и 60 °C в вакуумном сушильном шкафу в течение ночи.
 Результаты:

2а) полярный апротонный растворитель: ДМФА

№	Количество ДМФА [%] ¹	Содержание соединения (I) [%] ²	Содержание симметричного изомера [%] ^{3,4}	Выход [% от теории] ⁵
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

10

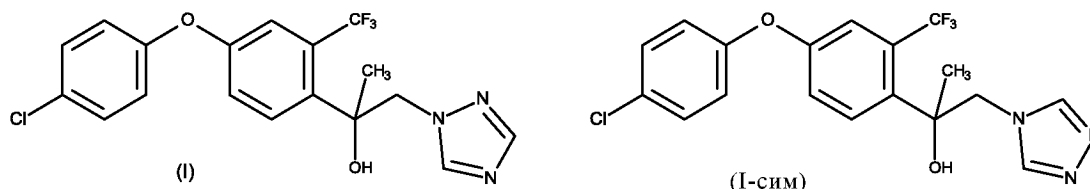
2б) полярный апротонный растворитель: NMP

№	Количество NMP [%] ¹	Содержание соединения (I) [%] ²	Содержание симметричного изомера [%] ^{3,4}	Выход [% от теории] ⁵
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

Пояснения для *, ¹, ², ³, ⁴, ⁵ см. выше.

ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

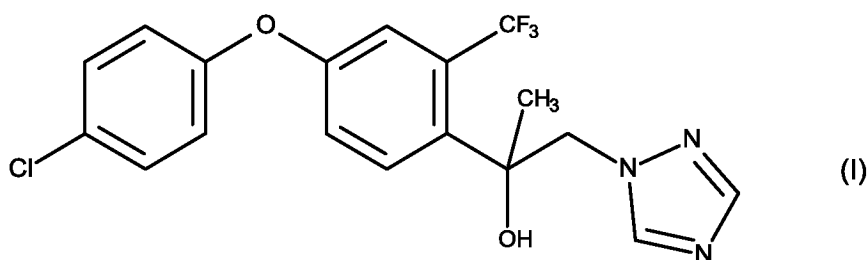
1. Способ получения 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-
 5 триазол-1-ил)пропан-2-ола формулы (I) из смеси, содержащей соединение
 формулы (I) и 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-
 триазол-4-ил)пропан-2-ол формулы (I-сим)



который включает:

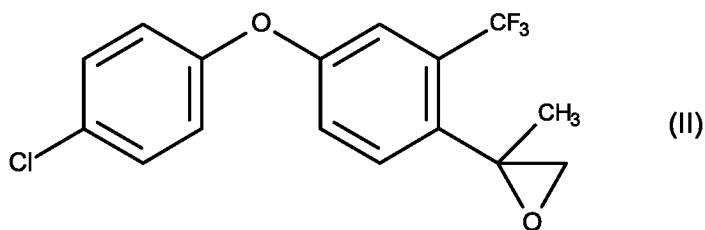
- (а) обеспечение смеси, содержащей соединения формул (I) и (I-сим) в по
 10 меньшей мере одном ароматическом растворителе, где смесь содержит
 соединение формулы (I) в концентрации от 30 до 90% по весу, относительно
 общего веса смеси;
- (б) добавление к смеси со стадии (а) по меньшей мере одного полярного
 апротонного растворителя, таким образом, что он содержится в количестве от
 15 1 до 25% по весу, относительно веса раствора, полученного после добавления
 по меньшей мере одного полярного апротонного растворителя; и
- (в) кристаллизацию соединения формулы (I) из смеси, полученной на
 стадии (б).

- 20 2. Способ получения 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-
 триазол-1-ил)пропан-2-ола формулы (I)



который включает следующий стадии:

- 25 i. взаимодействие 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метил-оксирана формулы (II)



- ii. с 1Н-[1,2,4]-триазолом в присутствии основания в по
меньшей мере одном полярном апротонном растворителе;
- iii. после завершения реакции удаление по меньшей мере 90% по
5 меньшей мере одного полярного апротонного растворителя;
- iv. разведение смеси, полученной на стадии (II), с помощью по
меньшей мере одного ароматического растворителя и
экстрагирование разведенной смеси водой или водным
раствором;
- 10 v. при необходимости, удаление части ароматического
растворителя, введенного на стадии (III), из органической
фазы, полученной на стадии (III), до такой степени, что
полученная смесь содержит соединение (I) в концентрации от
30 до 90% по весу, относительно общего веса смеси;
- 15 vi. добавление к смеси, полученной на стадии (III) или (IV) по
меньшей мере один полярный апротонный растворитель
таким образом, что он содержится в количестве от 1 до 25%
по весу, относительно веса смеси, полученного после
добавления по меньшей мере одного полярного апротонного
20 растворителя; и
- vii. кристаллизацию соединения формулы (I) из смеси,
полученной на стадии (V).
3. Способ, как заявлено в пункте 2, где основание, используемое на стадии
25 (I), представляет собой неорганическое основание, выбранное из LiOH,
NaOH, KOH, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Li₃PO₄, Na₃PO₄ и K₃PO₄, и в
особенности представляет собой NaOH или KOH.

4. Способ, как заявлено в пункте 3, где основание представляет собой LiOH, NaOH или KOH, в особенности NaOH или KOH, и используют в количестве от 0,2 до 1 моль на моль соединения (II), в особенности от 0,3 до 0,7 моль на моль соединения (II).
- 5
5. Способ, как заявлено в любом из пунктов 2 - 4, где стадию (I) осуществляют при температуре от 110 до 130°C, в особенности от 110 до 115°C.
- 10
6. Способ, как заявлено в любом из предшествующих пунктов, где по меньшей мере один полярный апротонный растворитель, используемый на стадии (б), (I) и (V), независимо выбирают из N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, диметилсульфоксида, N-метилпирролидона, тетрагидрофурана, 1,4-диоксана, ацетона, метилэтилкетона, ацетонитрила и их смесей.
- 15
7. Способ, как заявлено в пункте 6, где по меньшей мере один полярный апротонный растворитель, используемый на стадии (б), (I) и (V), независимо выбирают из N,N-диметилформамида, N,N-диметилацетамида, диметилсульфоксида и N-метилпирролидона, и в особенности представляет собой N,N-диметилформамид.
- 20
8. Способ, как заявлено в любом из пунктов 2 - 7, где на стадии (II) по меньшей мере 92%, в особенности по меньшей мере 95% по меньшей мере одного полярного апротонного растворителя удаляют.
- 25
9. Способ, как заявлено в любом из пунктов 2 - 8, где на стадии (II) по меньшей мере один полярный апротонный растворитель удаляют до такой степени, что в полученной смеси весовое соотношение оставшегося по меньшей мере одного полярного апротонного растворителя к теоретически присутствующему соединению (I) составляет от 1:3 до 0:1, предпочтительно от 1:4 до 0:1, в особенности от 1:7 до 0:1, более предпочтительно от 1:9 до 0:1, еще более предпочтительно от 1:19 до 0:1, и специфически от 1:24 до 0:1.
- 30

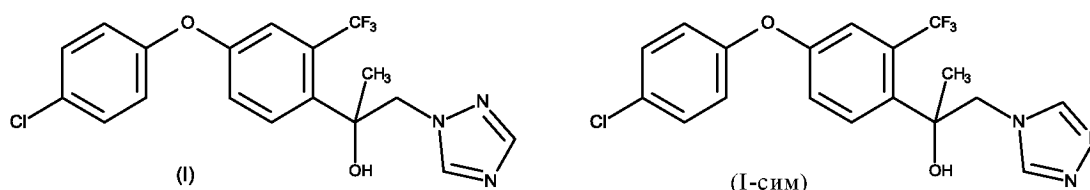
10. Способ, как заявлено в любом из предшествующих пунктов, где по меньшей мере один ароматический растворитель, используемый на стадии (а) и (III), выбирают из бензола, толуола, ксилолов и их смесей; и в особенности представляет собой толуол.
- 5
11. Способ, как заявлено в любом из пунктов 2 - 10, где на стадии (III) разведенную смесь экстрагируют водой или солевым раствором и в особенности водой.
- 10
12. Способ, как заявлено в любом из пунктов 2 - 11, где экстракцию на стадии (III) осуществляют при температуре от 50 до 90°C, в особенности от 70 до 90°C.
- 15
13. Способ, как заявлено в любом из пунктов 2 - 12, где на стадии (IV) по меньшей мере одно ароматическое соединение удаляют до такой степени, что полученная смесь содержит соединение (I) в концентрации от 40 до 65% по весу, относительно общего веса смеси.
- 20
14. Способ, как заявлено в любом из предшествующих пунктов, где на стадии (б) и (V) по меньшей мере один полярный апротонный растворитель добавляют в количестве от 2 до 12% по весу, предпочтительно от 2 до 9% по весу, в особенности от 2 до 8% по весу, специфически от 3 до 8% по весу, относительно веса смеси, полученного после добавления по меньшей мере одного полярного апротонного растворителя.
- 25
15. Способ, как заявлено в любом из предшествующих пунктов, где на стадии (б) и (V) смесь, полученную на стадии (а), (III) или (IV), нагревают перед добавлением по меньшей мере одного полярного апротонного растворителя для получения смеси, в которой нет видимых твердых веществ.
- 30
16. Способ, как заявлено в пункте 15, где на стадии (б) и (V) смесь, полученную на стадии (а), (III) или (IV), нагревают от 50 до 100°C, в

особенности от 70 до 90°C перед добавлением по меньшей мере одного полярного апротонного растворителя.

- 5 17. Способ, как заявлено в любом из предшествующих пунктов, где кристаллизацию на стадии (в) и (VI) осуществляют путем охлаждения предварительно нагретой смеси со стадии (б) и (V) и необязательно добавления затравочных кристаллов; или путем охлаждения предварительно нагретой смеси со стадии (б) и (V), повторного нагревания и охлаждения опять.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

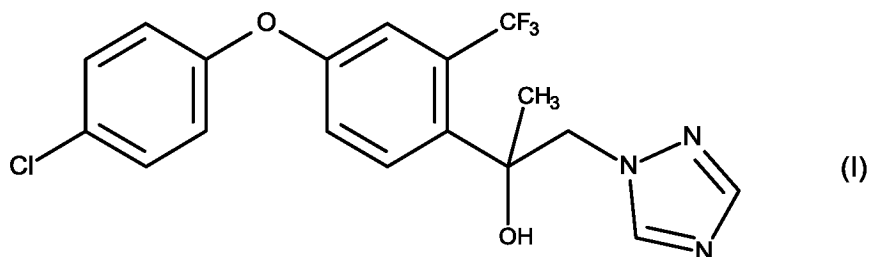
1. Способ получения 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-
 триазол-1-ил)пропан-2-ола формулы (I) из смеси, содержащей соединение
 5 формулы (I) и 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-
 триазол-4-ил)пропан-2-ол формулы (I-сим)



который включает:

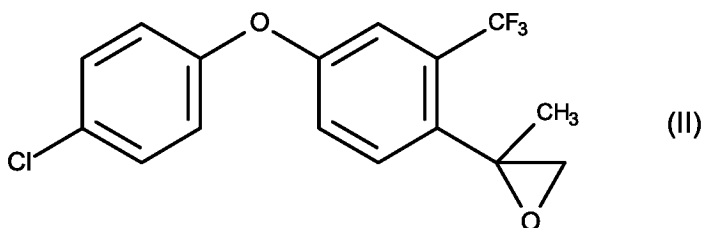
- (а) обеспечение смеси, содержащей соединения формул (I) и (I-сим) в по
 10 меньшей мере одном ароматическом растворителе, где смесь содержит
 соединение формулы (I) в концентрации от 30 до 90% по весу,
 относительно общего веса смеси;
- (б) добавление к смеси со стадии (а) по меньшей мере одного полярного
 апротонного растворителя, таким образом, что он содержится в
 15 количестве от 1 до 25% по весу, относительно веса раствора,
 полученного после добавления по меньшей мере одного полярного
 апротонного растворителя, выбранного из N,N-диметилформаида,
 N,N-диметилацетаида, диметилсульфокида и N-метилпирролидона;
 и
- (в) кристаллизацию соединения формулы (I) из смеси, полученной на
 20 стадии (б).

2. Способ получения 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-1-(1,2,4-
 триазол-1-ил)пропан-2-ола формулы (I)



который включает следующий стадии:

- (I) взаимодействие 2-[4-(4-хлорфенокси)-2-(трифторметил)фенил]-2-метил-оксирана формулы (II)



- 5 с 1H-[1,2,4]-триазолом в присутствии основания в по меньшей мере одном полярном апротонном растворителе, выбранном из N,N-диметилформаида, N,N-диметилацетаида, диметилсульфокида и N-метилпирролидона;
- 10 (II) после завершения реакции удаление по меньшей мере 90% по меньшей мере одного полярного апротонного растворителя;
- (III) разведение смеси, полученной на стадии (II), с помощью по меньшей мере одного ароматического растворителя и экстрагирование разведенной смеси водой или водным раствором;
- 15 (IV) при необходимости, удаление части ароматического растворителя, введенного на стадии (III), из органической фазы, полученной на стадии (III), до такой степени, что полученная смесь содержит соединение (I) в концентрации от 30 до 90% по весу, относительно общего веса смеси;
- 20 (V) добавление к смеси, полученной на стадии (III) или (IV) по меньшей мере одного полярного апротонного растворителя, выбранного из N,N-диметилформаида, N,N-диметилацетаида, диметилсульфокида и N-метилпирролидона, таким образом, что он содержится в количестве от 1 до 25% по весу, относительно веса смеси, полученного после добавления по меньшей мере одного полярного апротонного
- 25 растворителя; и
- (VI) кристаллизацию соединения формулы (I) из смеси, полученной на стадии (V).

3. Способ, как заявлено в пункте 2, где основание, используемое на стадии (I), представляет собой неорганическое основание, выбранное из LiOH, NaOH, KOH, Li₂CO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Li₃PO₄, Na₃PO₄ и K₃PO₄, и в особенности представляет собой NaOH или KOH.
- 5
4. Способ, как заявлено в пункте 3, где основание представляет собой LiOH, NaOH или KOH, в особенности NaOH или KOH, и используют в количестве от 0,2 до 1 моль на моль соединения (II), в особенности от 0,3 до 0,7 моль на моль соединения (II).
- 10
5. Способ, как заявлено в любом из пунктов 2 - 4, где стадию (I) осуществляют при температуре от 110 до 130°C, в особенности от 110 до 115°C.
6. Способ, как заявлено в любом из предшествующих пунктов, где по меньшей мере один полярный апротонный растворитель, используемый на стадии (б), (I) и (V), представляет собой N,N-диметилформамид.
- 15
7. Способ, как заявлено в любом из пунктов 2 - 6, где на стадии (II) по меньшей мере 92%, в особенности по меньшей мере 95% по меньшей мере одного полярного апротонного растворителя удаляют.
- 20
8. Способ, как заявлено в любом из пунктов 2 - 7, где на стадии (II) по меньшей мере один полярный апротонный растворитель удаляют до такой степени, что в полученной смеси весовое соотношение оставшегося по меньшей мере одного полярного апротонного растворителя к теоретически присутствующему соединению (I) составляет от 1:3 до 0:1, предпочтительно от 1:4 до 0:1, в особенности от 1:7 до 0:1, более предпочтительно от 1:9 до 0:1, еще более предпочтительно от 1:19 до 0:1, и специфически от 1:24 до 0:1.
- 25
9. Способ, как заявлено в любом из предшествующих пунктов, где по меньшей мере один ароматический растворитель, используемый на стадии (а) и (III), выбирают из бензола, толуола, ксилолов и их смесей; и в особенности представляет собой толуол.
- 30

10. Способ, как заявлено в любом из пунктов 2 - 9, где на стадии (III) разведенную смесь экстрагируют водой или солевым раствором и в особенности водой.
- 5
11. Способ, как заявлено в любом из пунктов 2 - 10, где экстракцию на стадии (III) осуществляют при температуре от 50 до 90°C, в особенности от 70 до 90°C.
- 10
12. Способ, как заявлено в любом из пунктов 2 - 11, где на стадии (IV) по меньшей мере одно ароматическое соединение удаляют до такой степени, что полученная смесь содержит соединение (I) в концентрации от 40 до 65% по весу, относительно общего веса смеси.
- 15
13. Способ, как заявлено в любом из предшествующих пунктов, где на стадии (б) и (V) по меньшей мере один полярный апротонный растворитель, выбранный из N,N-диметилформаида, N,N-диметилацетаида, диметилсульфоксида и N-метилпирролидона, добавляют в количестве от 2 до 12% по весу, предпочтительно от 2 до 9% по весу, в особенности от 2 до 8% по весу, специфически от 3 до 8% по весу, относительно веса смеси, полученного после добавления по меньшей мере одного полярного апротонного растворителя.
- 20
14. Способ, как заявлено в любом из предшествующих пунктов, где на стадии (б) и (V) смесь, полученную на стадии (а), (III) или (IV), нагревают перед добавлением по меньшей мере одного полярного апротонного растворителя, выбранного из N,N-диметилформаида, N,N-диметилацетаида, диметилсульфоксида и N-метилпирролидона, для получения смеси, в которой нет видимых твердых веществ.
- 25
15. Способ, как заявлено в пункте 14, где на стадии (б) и (V) смесь, полученную на стадии (а), (III) или (IV), нагревают от 50 до 100°C, в особенности от 70 до 90°C перед добавлением по меньшей мере одного полярного апротонного
- 30

растворителя, выбранного из N,N-диметилформаида, N,N-диметилацетаида, диметилсульфокида и N-метилпирролидона.

16. Способ, как заявлено в любом из предшествующих пунктов, где
5 кристаллизацию на стадии (в) и (VI) осуществляют путем охлаждения
предварительно нагретой смеси со стадии (б) и (V) и необязательно
добавления затравочных кристаллов; или путем охлаждения предварительно
нагретой смеси со стадии (б) и (V), повторного нагревания и снова
охлаждения.