



УКРАЇНА

(19) UA (11) 89057 (13) C2
(51) МПК (2009)
C07C 315/00
C07C 317/44 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ ПОЛІМОРФНИХ ФОРМ МЕЗОТРІОНУ ТА ЗАСТОСУВАННЯ РЕГУЛЮВАННЯ pH

1

(21) а200702875
(22) 03.08.2005
(24) 25.12.2009
(86) PCT/GB2005/003069, 03.08.2005
(31) 0419075.7
(32) 26.08.2004
(33) GB
(46) 25.12.2009, Бюл.№ 24, 2009 р.
(72) ДОУСОН СТИВЕН, GB, ДЖОРДЖ НЕЙЛ, GB, ДЖОУНЗ ІАН КЕВІН, GB, ВІЧЕРТ ДЖУЛІ МАРІ, US/US
(73) СІНГЕНТА ПАРТІСІПЕЙШНС АГ, CH
(56) WO 02076934 A2, 03.10.2002
(57) 1. Спосіб селективного регулювання кристалізації термодинамічно стабільної форми 1 або кінетично стабільної поліморфної форми 2 мезотріону з водного розчину мезотріону, який **відрізняється** тим, що зазначений спосіб включає зміну pH розчину мезотріону до значення $\leq 2,5$, при якому в остаточному підсумку утворюють термодинамічно стабільну форму 1, або до значення більше ніж 3, при якому утворюють кінетично стабільну форму 2 мезотріону.
2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що значення pH розчину мезотріону спочатку збільшують до $pH \geq 7$.
3. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що значення pH доводять до $\leq 2,5$, що приводить до одержання термодинамічно стабільної форми 1 мезотріону.
4. Спосіб за п. 1 або 2, який **відрізняється** тим, що значення pH доводять до значення, яке перевищує 3,0, що приводить до одержання кінетично стабільної форми 2 мезотріону.
5. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що зменшення значення pH

2

проводять шляхом додавання кислоти до розчину мезотріону.
6. Спосіб за будь-яким з пп. 1-3 та 5, який **відрізняється** тим, що для сприяння кристалізації форми 1 до розчину після регулювання значення pH додають кристали затравки форми 1.
7. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що зазначений спосіб здійснюють при температурі $\geq 25^\circ\text{C}$.
8. Спосіб перетворення форми 2 мезотріону у форму 1 мезотріону, який **відрізняється** тим, що зазначений спосіб включає зменшення значення pH суспензії форми 2 мезотріону до $pH \leq 2,5$.
9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що форму 2 мезотріону попередньо виділяють і повторно суспендують у придатному розчиннику.
10. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що форма 2 мезотріону була утворена в технологічному циклі й вже суспендована в маточному розчині технологічного циклу.
11. Спосіб за будь-яким з пп. 8-10, який **відрізняється** тим, що значення pH суспензії форми 2 спочатку збільшують до $pH \geq 7$.
12. Спосіб за будь-яким з пп. 8-11, який **відрізняється** тим, що зменшення значення pH проводять шляхом додавання кислоти до суспензії мезотріону.
13. Спосіб за будь-яким з пп. 8-12, який **відрізняється** тим, що для сприяння кристалізації форми 1 до суспензії форми 2 після зменшення значення pH додають кристали затравки форми 1.
14. Спосіб за будь-яким з пп. 8-13, який **відрізняється** тим, що спосіб здійснюють при температурі $\geq 25^\circ\text{C}$.
15. Застосування регулювання pH до значення $\leq 2,5$ для одержання термодинамічно стабільної форми 1 мезотріону.

Даний винахід стосується способу селективного регулювання кристалізації поліморфних форм мезотріону. Даний винахід також стосується застосування pH для регулювання утворення полімор-

фних форм. Даний винахід також стосується способу перетворення однієї поліморфної форми в іншу. Крім того, даний винахід стосується однієї конкретної поліморфної форми мезотріону.

(13) C2

(11) 89057

(19) UA

Захист культурних рослин від бур'янів та іншої рослинності, яка пригнічує ріст культурних рослин є постійною невирешеною задачею у сільському господарстві. Щоб сприяти рішення цієї задачі дослідники в галузі синтетичної хімії розробили дуже велику кількість хімікатів, ефективних для боротьби з такою небажаною рослинністю. Хімічні гербіциди багатьох типів описані в літературі і велика їх кількість застосовується на практиці. Промислові гербіциди та деякі з них, які ще розробляються, описані в публікації *The Pesticide Manual*, 13th Edition, published 2003 by the British Crop Protection Council.

Багато гербіцидів ушкоджують і культурні рослини. Тому боротьба з бур'янами в оброблюваних культурах вимагає застосування так названих "селективних" гербіцидів, які вибрані так, щоб знищувати бур'яни й не ушкоджувати культурну рослину. На практиці далеко не всі гербіциди повністю селективні, так щоб при певній нормі витрати знищувати всі бур'яни й не впливати на культурну рослину. У дійсності, застосування найбільш селективних гербіцидів зводиться до знаходження балансу - внесенню кількості гербіцидів, якої достатньо для прийнятної боротьби з більшістю бур'янів та яка приводить лише до мінімального ураження культурної рослини. Одним відомим селективним гербіцидом є мезотріон (2-(4-метилсульфоніл-2-нітробензоїл)циклогексан-1,3-діон).

Відомо, що деякі органічні сполуки існують тільки в одній кристалічній структурі, тоді як інші існують у двох або більшій кількості кристалічних структур (відомих, як поліморфні форми). Неможливо передбачити ні те, скільки різних поліморфних форм буде існувати для даної сполуки, ні їх фізичні, хімічні та біологічні характеристики.

Кристалізацію мезотріону проводять шляхом зміни рН переважно водного розчину, при якому розчинна сіль перетворюється на нерозчинну вільну кислоту, яка утворюється з високим виходом. Недавно виявлено, що мезотріон існує у двох поліморфних формах: термодинамічно стабільній формі, відомій, як форма 1, і метастабільній формі, відомій, як форма 2.

При кристалізації з водного розчину для форми 1 і форми 2 спостерігаються значні кількісні розходження й ця методика є дуже корисною для встановлення наявності форми 2. Порошкові рентгенограми й дані для цих двох поліморфних форм також істотно відрізняються й наведені на Фіг.1 та 2. На Фіг.3 зіставлені інфрачервоні спектри (14) цих двох поліморфних форм, які ясно демонструють характерні розходження спектрів і, отже, кристалічної структури. Крім того, у цих двох поліморфних форм значно відрізняються твердофазові спектри ¹³C ЯМР, наведені на Фіг.4А, 4В та 4С.

Форма 1 є поліморфною формою, яка у даний час застосовується в наявних у продажу препаратах. Однак, внаслідок великого розміру кристалів, для складання агрохімічно прийнятної композиції необхідне розмелювання з метою зменшення розмірів кристалів. Частинки форми 2 вже мають такий розмір, який підходить для включення в агрохімічно прийнятні композиції. Однак форма 2 термодинамічно нестабільна й поступово перетворюється у форму 1; тому будь-який приготу-

ний з неї препарат буде нестабільним і в ньому буде відбуватися агрегація й осадження.

Іншим утрудненням є те, що, хоча в даний час форма 1 є формою, яка застосовується для приготування агрохімічно прийнятної композиції, але в технологічному циклі, коли мезотріон перекристалізовують з водного розчину, легко утворюється форма 2. Оскільки форма 2 є дуже дрібнодисперсною, її важко відфільтрувати і при спробі її видалення із системи витрачається велика кількість часу. Якщо форму 2, одержану під час перекристалізації, не можна перетворити у форму 1, то її необхідно видалити, як відхід, що приводить до зниження прибутку й неефективності технології.

Тому першим об'єктом даного винаходу є спосіб селективного регулювання того, яка поліморфна форма одержується і є стабільною.

Другим об'єктом даного винаходу є спосіб легкого перетворення поліморфної форми 2 в поліморфну форму 1.

Відповідно, даний винахід стосується способу селективного регулювання кристалізації термодинамічно стабільної поліморфної форми 1 або кінетично стабільної поліморфної форми 2 мезотріону з водного розчину мезотріону, зазначений спосіб включає зміну рН розчину мезотріону до значення, при якому в остаточному підсумку утворюється термодинамічно стабільна форма 1 або кінетично стабільна форма 2 мезотріону.

Бажано, якщо значення рН розчину мезотріону спочатку збільшують до рН ≥ 7 , більш краще - до ≥ 10 і ще більш краще - до ≥ 12 . Значення рН можна збільшити шляхом додавання придатної основи, наприклад, NaOH, піридину, триетиламіну, Mg(OH)₂, NH₄OH і т.п. Додавання основи приводить до утворення солі мезотріону, яка має високу розчинність, що забезпечує повне розчинення мезотріону і його відсутність поза розчином.

В одному варіанті здійснення даного винаходу значення рН доводять до $\leq 3,0$, що приводить до одержання термодинамічно стабільної форми 1 мезотріону. Бажано, якщо значення рН доводять до рН $\leq 2,5$ і більш краще - до рН $2 \pm 0,5$.

У другому варіанті здійснення даного винаходу значення рН доводять до значення, що перевищує 3,0, що приводить до одержання кінетично стабільної форми 2 мезотріону. Бажано, якщо рН доводять до значення, що перевищує 3,0 і дорівнює приблизно 5,5, краще - від 3,5 до 5,5. Верхнє значення рН залежить від того, яка конкретна сіль мезотріону знаходиться в розчині.

Регулювання рН зручно проводити шляхом додавання кислоти до розчину мезотріону. Кислоту бажано вибирати із групи, яка включає HCl, H₂SO₄, HNO₃ і т.п.; краще використовувати HCl.

У деяких випадках для сприяння кристалізації форми 1 після зниження рН може бути корисно додавання невеликої кількості кристалів затравки форми 1.

У деяких випадках наприклад, при рН, що дорівнює 3,0, або ненабагато меншому, сприяти кристалізації форми 1 може підвищення температури. Крім того, сприяти кристалізації форми 1 може присутність солі і/або розчинника.

Спосіб краще здійснювати при температурі $\geq 25^\circ\text{C}$, більш краще $\geq 40^\circ\text{C}$.

Другим об'єктом даного винаходу є спосіб перетворення форми 2 мезотріону у форму 1 мезотріону, зазначений спосіб включає зниження рН суспензії форми 2 мезотріону до $\text{pH} \leq 3,0$. Переважно доводити значення до $\text{pH} \leq 2,5$ і більш краще - до $\text{pH} 2 \pm 0,5$.

В одному варіанті здійснення цього об'єкта даного винаходу форму 2 мезотріону спочатку виділяють, а потім повторно суспендують у придатному розчиннику, наприклад, у воді.

У другому варіанті здійснення цього об'єкта даного винаходу форма 2 мезотріону утворюється в технологічній системі й не виділяється; тому вона вже суспендована в маточному розчині.

Переважно значення рН суспензії форми 2 мезотріону спочатку збільшувати до $\text{pH} \geq 7$, краще - до ≥ 10 , і більш краще - до ≥ 12 . Значення рН можна збільшити шляхом додавання придатної основи, наприклад, NaOH і т.п. Додавання основи приводить до утворення солі мезотріону, яка має високу розчинність, що приводить до переходу форми 2 мезотріону в розчин.

Зниження рН краще проводити шляхом додавання кислоти до суспензії мезотріону. Кислоту краще вибирати із групи, яка включає HCl , H_2SO_4 , HNO_3 і т.п.; бажано використовувати HCl .

У деяких випадках для сприяння кристалізації форми 1 після зниження рН може бути корисне додавання невеликої кількості кристалів затравки форми 1 до суспензії форми 2 мезотріону.

У деяких випадках наприклад, при рН, що дорівнює 3,0, або ненабагато меншому, сприяти кристалізації форми 1 може підвищення температури. Крім того, сприяти кристалізації форми 1 може присутність солі і/або розчинника.

Спосіб переважно здійснювати при температурі $\geq 25^\circ\text{C}$, більш краще $\geq 40^\circ\text{C}$.

Як зазначено вище, даний винахід заснований на тому, що рН можна застосовувати для регулювання переважного утворення однієї конкретної поліморфної форми в порівнянні з іншою або для перетворення однієї поліморфної форми в іншу. Відповідно, іншим об'єктом даного винаходу є застосування рН для регулювання кристалізації поліморфних форм мезотріону.

Присутність форми 2 мезотріону раніше не було розкрито. Відповідно, іншим об'єктом даного винаходу є поліморфна форма мезотріону, така, що зазначена поліморфна форма характеризується порошковою рентгенограмою та даними, наведеними на Фіг.2, і даними C^{13} ЯМР, наведеними на Фіг.4В та 4С.

Даний винахід буде додатково описано за допомогою наведених нижче прикладів.

Приклад 1

Цей приклад являє собою приклад перетворення вже виділеної форми 2 мезотріону у форму 1 мезотріону в присутності розчинника. Приготували 10% водні розчини форми 2 при різних значеннях рН у діапазоні від 2 до 6.

У випадку внесення затравки використовували концентрацію затравки форми 1 мезотріону, що складає 2% у перерахунку на форму 2. У цих експериментах використовували відношення ксилол : мезотріон, що дорівнює 1:5. Вміст поліморфних форм у зразках визначали за впливом часу, зазначеного в таблиці. Реальні часи перетворення могли бути меншими, ніж зазначені. Результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Приклад №	Температура ($^\circ\text{C}$)	Час (год)	рН	Затравка	Переважна поліморфна форма (ІЧ*)
1A	21	6,3	2,0	так	1
1B	21	6,3	2,9	так	2
1C	21	6,3	4,1	так	2
1D	21	6,3	5,9	так	2
1E	21	6,3	2,5	так	1
1F	21	6,3	5,1	так	2
1G	21	23,3	2,0	так	1
1H	21	23,3	2,9	так	2
1I	21	23,5	5,9	так	2
1J	21	23,5	2,5	так	1
1K	21	23,5	2,0	ні	1
1L	21	22,0	2,0	ні	1
1M	21	22,0	4,0	ні	2

*За даними ІЧ-спектроскопії

Приклад 2

Цей приклад являє приклад перетворення форми 2 мезотріону у форму 1 мезотріону. Форма 2 одержана на установці за технологією з порушенням технологічних параметрів. Зразки су-

спензії форми 2, взяті із кристалізатора, направляли в лабораторію, де значення рН розчину доводили до 2,0 і речовину при перемішуванні нагрівали до $40-50^\circ\text{C}$. Результати наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

Приклад №	2A	2B	2C	2D	2E
Температура перетворення	20°C	40°C	50°C	50°C	40°C
Час, необхідний для перетворення	Перетворення не відбувається за 4-5 днів	4	1,4	1,8	4
pH, при якому проводять перетворення	3,2	2,0	2,0	2,9	2,0
З перемішуванням	ні	так	так	так	так
З внесенням затравки	ні	ні	ні	ні	ні

Приклад 3

Цей приклад являє приклад перетворення вже виділеної форми 2 мезотріону у форму 1 мезотріону шляхом внесення форми 2 у технологічний фільтрат, додавання різних кількостей TEA (триетиламін) і NaCl, встановлення значення pH на 2,0, і нагрівання речовини до 40-50°C. Результати наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Приклад №	3A	3B	3C	3D
Температура перетворення	40	50	50	50
Час, необхідний для перетворення	17	1	5	4
pH, при якому проводять перетворення	1,8	2,0	2,0	1,8
Співвідношення мезо-форма: TEA		1:1,3	1:1,3	1:1,3
Співвідношення мезо-форма: KCl		2:1	2:1	2:1
З перемішуванням	так	так	так	так
З внесенням затравки	ні	ні	ні	ні

Приклад 4

Цей приклад являє приклад перетворення вже виділеної форми 2 мезотріону у форму 1

мезотріону шляхом внесення форми 2 у технологічний фільтрат, встановлення значення pH на 2,0, і нагрівання речовини до 40-50°C.

Таблиця 4

Приклад №	4A	4B	4C	4D	4E	4F
Температура перетворення	22	22	30	50	50	50
Час, необхідний для перетворення	Перетворення не відбувається за 52 год	Перетворення не відбувається за 48 год	Перетворення не відбувається за 18 год	2	2	2
pH, при якому проводять перетворення	3,6	3,6	3,6	2,0	1,8	1,8
З перемішуванням	так	так	так	так	так	ні
З внесенням затравки	так	так	так	ні	ні	ні

Приклад 5: Виділення мезотріону з неочищеного розчину єноляту

Одержану на установці суспензію єноляту мезотріону фільтрували для видалення надлиш-

ку твердого єноляту. 50мл Профільтрованого розчину поміщали в колбу для проведення реакції та нагрівали до 40°C. У колбу вводили датчик pH і значення pH зменшували до 2,8 шляхом ре-

гульованого додавання 10% хлористоводневої кислоти протягом 20хв (додавання також можна проводити протягом 5хв і форма 1 все-таки виділяється). Кристали перемішували протягом 20хв і потім відокремлювали фільтруванням при зниженому тиску, промивали водою та досуха відсмоктували на фільтрі. Те, що ця поліморфна форма речовини, є поліморфною формою 1 мезотріону, підтверджували за допомогою ІЧФС (інфрачервоної Фур'є-спектроскопії) і РГРП (рентгенографії порошку).

Приклад 6: Виділення мезотріону із приготовленого в лабораторії розчину єноляту

Фільтрати поміщали в колбу для проведення реакції, перемішували й додавали кристали мезотріону. Вимірювали значення рН суспензії і його збільшували до 10,5 шляхом додавання 48% розчину гідроксиду натрію. Завись перемішували протягом 60хв і надлишок кристалів видаляли фільтруванням.

20мл Розчину єноляту поміщали в колбу для проведення реакції та при перемішуванні нагрівали до 40°C. У колбу вводили датчик рН і значення рН зменшували до 2,6 шляхом регульованого додавання 10% хлористоводневої кислоти протягом 20хв. Одержані кристали перемішували протягом ще 60хв і потім відокремлювали фільтруванням при зниженому тиску, промивали водою та досуха відсмоктували на фільтрі. Те, що ця поліморфна форма кристалів, є поліморфною формою 1 мезотріону, встановлювали за допомогою ІЧФС і РГРП.

Приклад 7: Стабільність поліморфних форм чистого мезотріону

1,6г Перекристалізованих кристалів перемішували з водою (30мл) у колбі для проведення

реакції та значення рН збільшували до 12 шляхом додавання гідроксиду натрію. Протягом 15хв додавали 1,5мл 10% хлористоводневої кислоти для зменшення рН розчину до значення, що знаходиться в діапазоні від 1 до 4. Суспензію перемішували й те, що ця поліморфна форма кристалів, є поліморфною формою 2 мезотріону, встановлювали за допомогою оптичної мікроскопії та ІЧФС. При рН нижче 2,5 форма 2 протягом 1год переходила у форму 1. При рН=3 форма 2 була стабільною, але при внесенні затравки форми 1 за декілька годин перетворювалася у форму 1. При значеннях рН, що дорівнюють від 3,5 до 4, суспензію можна було нагрівати до 40°C і при додаванні 1мас.% затравки форми 1 кристали форми 2 не перетворювалися у форму 1. Протягом наступних 3 тижнів визначали поліморфну форму суспензії й завжди виявляли, що вона є формою 2. Через 3 тижні припиняли регулярне проведення моніторингу й зразки, взяті через декілька місяців, показували що кристали не перетворювалися у форму 1.

Приклад 8: Стабілізація форми 2 мезотріону в 0,05% розчині Rhodasurf DA630 0,5г Кристалів форми 2 мезотріону в колбі для проведення реакції перемішували з 0,05% Rhodasurf DA630 (15мл). У колбу вводили датчик рН і значення рН збільшували до 11,5 шляхом додавання 0,6мл 10% розчину гідроксиду натрію. Значення рН розчину зменшували до 5,5 шляхом додавання 0,74г форми 2 мезотріону. Тип поліморфної форми мезотріону періодично визначали за допомогою мікроскопії та ІЧФС. Через 10 днів мезотріон усе ще знаходився переважно у формі 2; утворювалися зародки форми 1, але її ріст не відбувався.

Фіг. 1А

РГРП спектр мезотріону форми 1

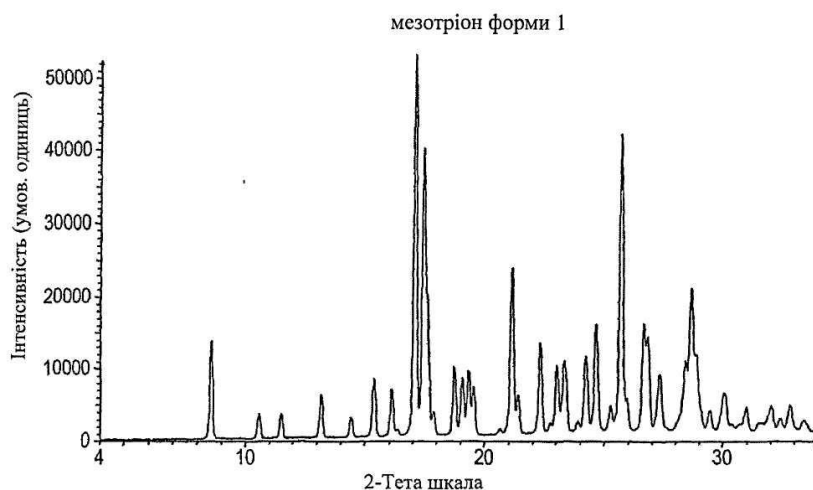


Fig. 1B

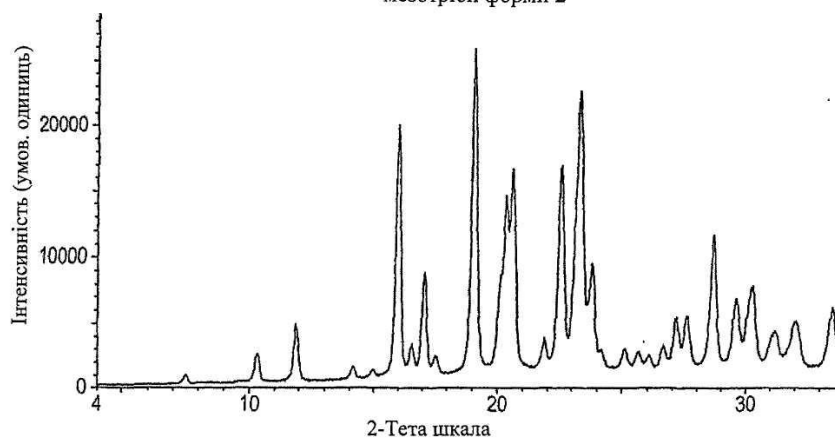
РГРП дані для мезотріону форми 1

Положення піку (2-тета)	Положення піку (d відстань)	Умов. одиниці
8.52	10.34	13753
17.08	5.18	53322
17.43	5.08	39907
18.74	4.73	10146
19.04	4.66	8680
19.31	4.59	9582
19.52	4.54	7440
21.15	4.20	23786
25.73	3.46	42162
28.66	3.11	21081

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)**Fig. 2A**

РГРП спектр мезотріону форми 2

мезотріон форми 2

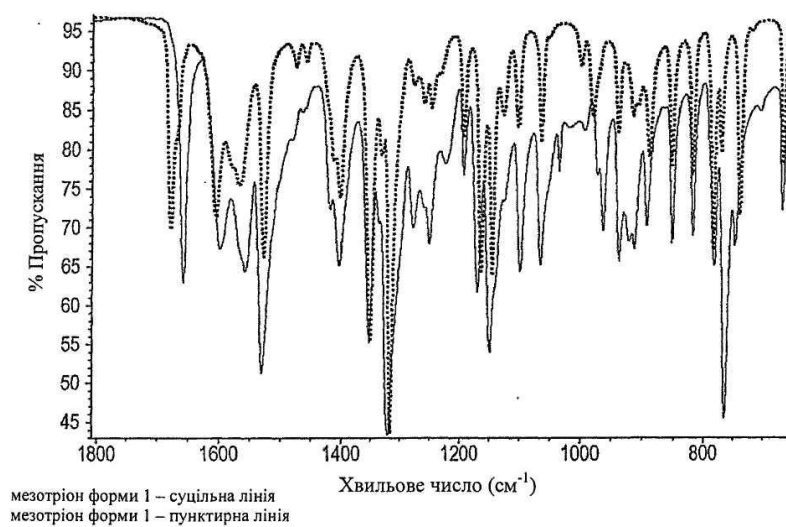
**Fig. 2B**

РГРП дані для мезотріону форми 2

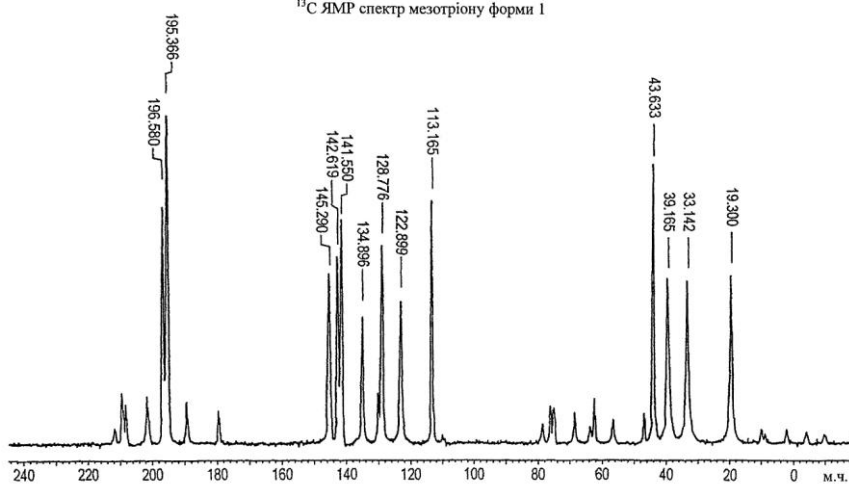
Положення піку (2-тета)	Положення піку (d відстань)	Умов. одиниці
15.98	5.54	19978
19.05	4.66	25928
20.32	4.37	14558
20.60	4.31	16683
22.55	3.94	17002
23.28	3.82	22634
27.14	3.28	5526
27.60	3.23	5738
28.63	3.12	11689

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

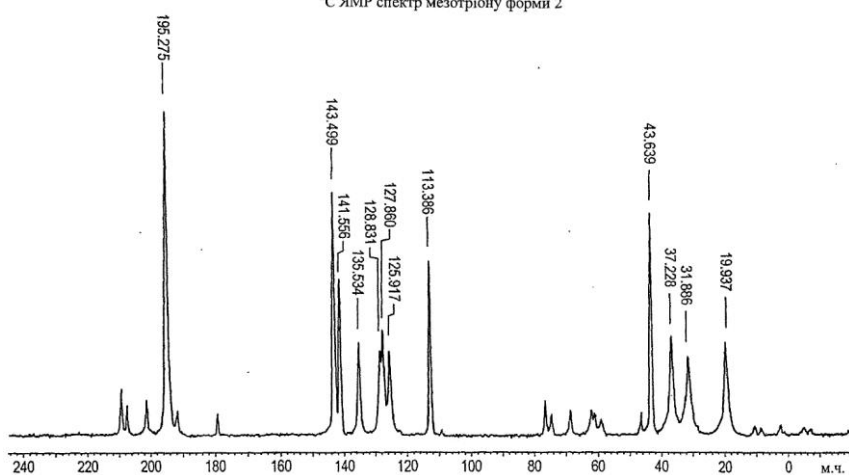
Фіг. 3
ІЧФС спектр мезотріону форми 1 та форми 2



Фіг. 4А
¹³С ЯМР спектр мезотріону форми 1



Фіг. 4В
¹³С ЯМР спектр мезотріону форми 2



Фіг. 4СПорівняння ^{13}C ЯМР спектрів форми 1 та форми 2 мезотріону

форма 1 (м.ч.)	форма 2 (м.ч.)	різниця (м.ч.)
19.3	19.9	+0.6
33.1	31.8	-1.3
39.2	37.2	-2.0
43.6	43.7	+0.1
113.2	113.4	+0.2
122.9	125.9	+3.0
128.8	128.0	-0.8
134.9	135.5	+0.6
141.6	141.6	0
142.6	143.5	+0.9
145.3	143.5	-1.8
195.4	195.3	-0.1
196.6	195.3	-1.3