

POSSE
HERRERA
RUIZ



CHAMBERS
LATIN AMERICA

-Top Ranked Chambers Latin America 2012
-Firma Colombiana del año 2011
-Firma Colombiana del año 2010



Industria y
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

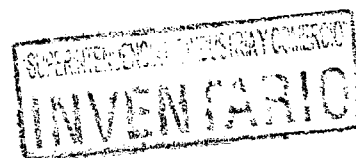


No. 13-295344- 00000-0000

Fecha: 2013-12-18 14:51:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

DELEGATURA DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT



21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE
COMPUESTOS DE PIRAZOL N-SUSTITUIDOS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

C07D 231/44 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01) A01N
43/56 (2006.01) A01P 7/04 (2006.01)

71. SOLICITANTE: ROTAM AGROCHEM
INTERNATIONAL COMPANY LIMITED

DOMICILIO: Cheung Tat Centre, 18 Cheung Lee Stree,
Chai Wan Hong Kong CHINA

74. APODERADO: HELENA CAMARGO WILLIAMSON

22. BOGOTÁ D.C., DICIEMBRE 18 DE 2013

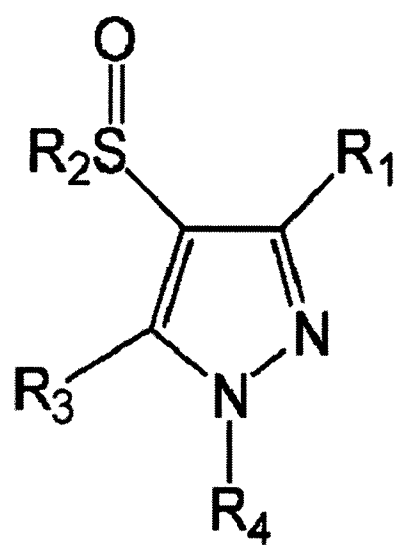
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-295344- -00000-0000 Fecha: 2013-12-18 14:51:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 97 ación
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

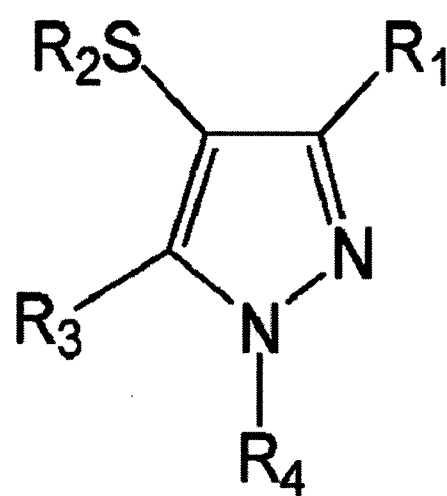
1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/CN2012/081295	Fecha 12/09/2012
Publicación Internacional No.		WO 2013/037291 A1	Fecha 21/03/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE PIRAZOL N-SUSTITUIDOS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
C07D 231/44 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01) A01N 43/56 (2006.01) A01P 7/04 (2006.01)			
SOLICITANTE (S) Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
ROTAM AGROCHEM INTERNATIONAL COMPANY LIMITED			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
Cheung Tat Centre, 18 Cheung Lee Stree, Chai Wan			
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
Hong Kong			
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
PAÍS DE RESIDENCIA		CHINA	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. BRISTOW		James Timothy	REINO UNIDO
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. China		1. Hong Kong	1. Cheung Tat Centre, 18 Cheung Lee Stree, Chai Wan
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CAMARGO WILLIAMSON		HELENA	C.C 35.455.268 T.P 76985
DIRECCIÓN		No. TELÉFONO	
CARRERA 7 N° 71 – 52, TORRE A, PISO 5		3257300	
CIUDAD		CORREO ELECTRÓNICO	
BOGOTÁ		helena.camargo@phrlegal.com	
PAÍS		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
COLOMBIA			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
1. BRASIL			PI1104747-0
			(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
			14/09/2011

2

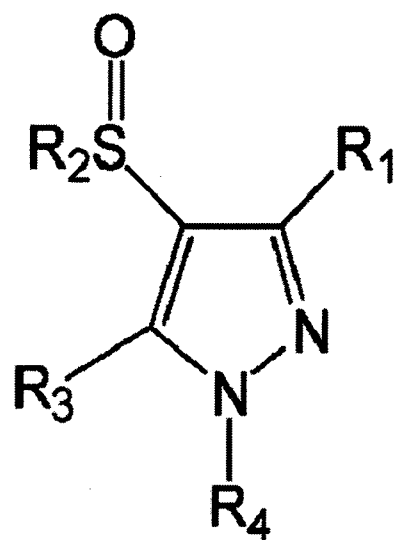
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☒ NO			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☒ NO			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☒ NO			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)			
HELENA CAMARGO WILLIAMSON			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica		Documentación Jurídica	
Solicitud Internacional en castellano			
1. ☒ Descripción N° de folios:		9. ☐ Poderes, si fuera el caso,	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones:		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☒ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☒ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	



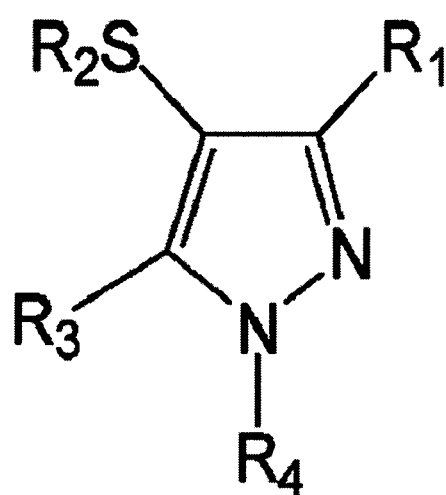
(I)



(II)



(I)



(II)

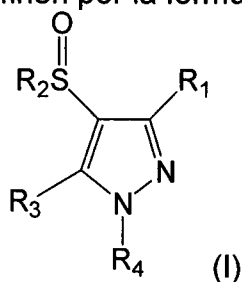
Procedimiento de preparación de compuestos de pirazol N-sustituidos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de compuestos de fenilpirazol, particularmente de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazoles. Dichos compuestos son conocidos por exhibir propiedades insecticidas.

Antecedentes de la invención:

Se ha reseñado en el documento EP 0.295.117 A que los derivados de pirazol N-sustituidos como se definen por la formula general I:



en la que

R₁ representa hidrógeno, ciano, nitro, halógeno o acilo tal como acilo C₁-C₄;

R₂ representa alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo sustituido con halógeno, alquenilo sustituido con halógeno o alquinilo sustituido con halógeno;

R₃ representa hidrógeno o NR₆R₇, en la que R₆ y R₇ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilalquilo, alquinilalquilo, formilo, alcanóilo opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno o alcoximetilenamino, halógeno, o R₆ y R₇, junto con el átomo de N unido, forman un heterociclo; y

R₄ representa hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo, son útiles en el control de artrópodos, nematodos de plantas, helmintos o plagas de protozoos. En particular, el 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol es un insecticida importante y es conocido desde 1987.

En particular, el documento EP 0295117 describe la preparación de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol mediante la oxidación de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-

trifluorometiltiopirazol con ácido 3-cloroperbenzoico a alta temperatura.

Son conocidos procedimientos para la fabricación de derivados de pirazol *N*-sustituidos que tienen la fórmula general I. Por ejemplo, el documento EP 0295117 da a conocer un amplio intervalo de modos de preparar derivados de pirazol *N*-sustituidos, proporcionando detalles de 13 esquemas de procedimiento diferentes para preparar una serie de derivados de pirazol *N*-sustituidos.

Es conocido el uso de ácido trifluoroacético y peróxido de hidrógeno (formando ácido trifluoroperacético *in situ*) para la oxidación de sulfuros a sulfóxidos. Sin embargo, los sulfuros son difíciles de retirar de los sulfóxidos. El proceso comercial para la fabricación de derivados de pirazol *N*-sustituidos de fórmula general I usa productos químicos corrosivos y caros tales como ácido trifluoroacético (TFA).

El documento WO 01/30760 da a conocer un procedimiento para la preparación de ciertos derivados de sulfinilpirazol *N*-sustituidos a partir del correspondiente compuesto de tiopirazol mediante oxidación. La reacción se lleva a cabo en presencia de ácido trifluoroperacético. El ácido trifluoroperacético puede generarse *in situ* mediante la reacción de ácido trifluoroacético (TFA) con peróxido de hidrógeno. El documento WO 01/30760 se enfrenta al problema de la naturaleza altamente corrosiva de la mezcla de reacción incluyendo un compuesto inhibidor de la corrosión, en particular ácido bórico. Este procedimiento da excelentes resultados en términos tanto de selectividad como de rendimiento en la preparación de derivados de 4-trifluorometilsulfinilpirazol. Sin embargo, este procedimiento implica la formación de componentes muy corrosivos, que conducen por ejemplo a la corrosión de los revestimientos de vidrio de los recipientes de reacción industriales debido a la formación de fluoruro de hidrógeno (HF) cuando se usan a gran escala. Aunque la adición de un compuesto inhibidor de la corrosión, tal como ácido bórico, a la mezcla de reacción inhibe el proceso de corrosión y reduce la velocidad de corrosión, sigue habiendo graves problemas de corrosión del equipo usado. Además, el uso de TFA como reactivo hace

extremadamente difícil y cara la explotación comercial del procedimiento.

Más recientemente, el documento US 7.777.052 da a conocer un procedimiento para la preparación de ciertos sulfinilpirazoles *N*-sustituídos a partir del correspondiente compuesto de tiopirazol en un medio que comprende al menos un agente oxidante y ácido tricloroacético y/o el producto de reacción del agente oxidante y ácido tricloroacético, junto con al menos un reductor del punto de fusión. Se indica que el peróxido de hidrógeno es un agente oxidante preferido para uso en combinación con ácido tricloroacético. El reductor del punto de fusión es necesario, ya que el ácido tricloroacético es sólido en las condiciones de oxidación. Sería ventajoso si pudiera evitarse la necesidad de usar ácido tricloroacético y el reductor del punto de fusión requerido.

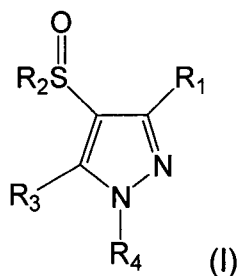
Por consiguiente, existe la necesidad de un procedimiento mejorado para la preparación de derivados de pirazol *N*-sustituídos de fórmula general I.

Descripción de la invención

En particular, sería ventajoso si pudiera proporcionarse un procedimiento mejorado para preparar derivados de pirazol *N*-sustituídos, en particular 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazoles, sin necesidad de emplear el corrosivo y caro disolvente TFA.

La presente invención busca proporcionar un procedimiento mejorado, por ejemplo más económico, para la preparación de derivados de fenilpirazol, en particular 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazoles.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general I:



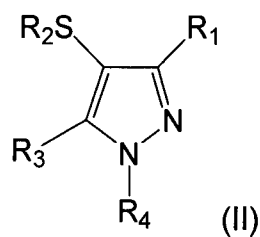
en la que R_1 representa hidrógeno, ciano, nitro, halógeno o acilo;

R_2 representa alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo sustituido con halógeno, alquenilo sustituido con halógeno o alquinilo sustituido con halógeno;

R_3 representa hidrógeno o NR_6R_7 , en la que R_6 y R_7 representan cada uno
5 independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilalquilo, alquinilalquilo, formilo, alcanoílo opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno o alcoximetilenamino, halógeno, o R_6 y R_7 , junto con el átomo de N unido, forman un heterociclo; y

R_4 representa hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo;

10 comprendiendo dicho procedimiento la etapa de oxidar un compuesto de fórmula general II:

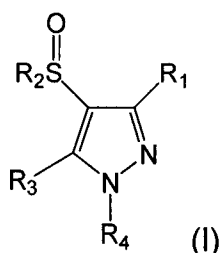


con un oxidante en ausencia de ácido trifluoroperacético.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula general I, en particular
15 aquellos compuestos de interés por tener actividad plaguicida, pueden prepararse con alto rendimiento mediante la oxidación de compuestos de fórmula general II, pero sin necesidad de basarse en el uso de TFA o sus derivados, como se usan extensamente en los procedimientos de la técnica anterior conocidos. El oxidante empleado en el procedimiento de la presente invención para evitar la necesidad de
20 usar o formar ácido trifluoroperacético puede seleccionarse, por ejemplo, de quinonas tales como benzoquinona, peróxidos tales como peróxido de hidrógeno, hipohalitos tales como hipoclorito de sodio o un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, preferiblemente el oxidante es peróxido de hidrógeno. En particular, se ha encontrado que la oxidación de compuestos de fórmula general II
25 puede efectuarse usando peróxido de hidrógeno como único agente oxidante, es decir, sin añadir un agente oxidante adicional al procedimiento ni generarlo *in situ*

mediante la acción del peróxido de hidrógeno.

Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general I:



5

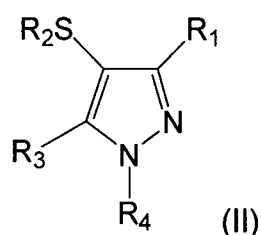
en la que R₁ representa hidrógeno, ciano, nitro, halógeno o acilo;

R₂ representa alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo sustituido con halógeno, alquenilo sustituido con halógeno o alquinilo sustituido con halógeno;

R₃ representa hidrógeno o NR₆R₇, en la que R₆ y R₇ representan cada uno
 10 independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilalquilo, alquinilalquilo, formilo, alcanoílo opcionalmente sustituido con halógeno, alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno o alcóximetilenamino, halógeno, o R₆ y R₇, junto con el átomo de N unido, forman un heterociclo; y

R₄ representa hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo;

15 comprendiendo dicho procedimiento la etapa de oxidar un compuesto de fórmula general II:



con peróxido de hidrógeno como único oxidante.

Como se usa en la presente memoria, los grupos alquilo tienen
 20 preferiblemente de 1 a 20, más preferiblemente de 1 a 10, aún más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquenilo y alquinilo tienen preferiblemente de 2 a 20, más preferiblemente de 2 a 10, aún más preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo pueden ser de cadena lineal o ramificada. Cada uno puede estar

opcionalmente sustituido. Los grupos acilo pueden contener de 1 a 20, más preferiblemente de 1 a 10, aún más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono, prefiriéndose especialmente grupos acilo C₁ a C₄. Los grupos heteroarilo pueden comprender uno o más átomos de N, S u O. Preferiblemente, el grupo arilo es fenilo. Los grupos arilo y heteroarilo pueden portar uno o más sustituyentes. Los sustituyentes adecuados para los grupos opcionalmente sustituidos incluyen grupos halógeno, alquilo y alcoxilo. El halógeno es un sustituyente particularmente preferido.

Los compuestos de fórmula general I son sulfinilpirazoles *N*-sustituidos. R₁ en los compuestos de fórmula I puede ser hidrógeno, ciano, nitro, halógeno o acilo. Son compuestos preferidos de fórmula general I aquellos en los que R₁ es ciano.

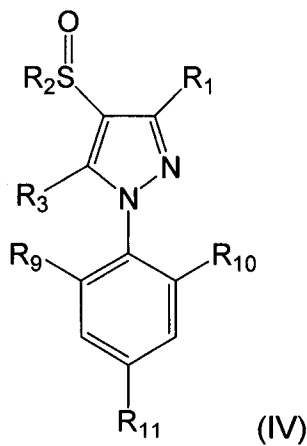
R₂ en los compuestos de fórmula general I representa alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo sustituido con halógeno, alquenilo sustituido con halógeno o alquinilo sustituido con halógeno. Son compuestos preferidos aquellos en que R₂ es alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con halógeno, alquenilo C₂-C₄ sustituido con halógeno o alquinilo C₂-C₄ sustituido con halógeno, más preferiblemente grupos alquilo sustituidos con halógeno. Son compuestos particularmente preferidos aquellos en que R₂ es un grupo metilo sustituido con halógeno, en particular trifluorometilo.

R₃ en los compuestos de fórmula general I representa hidrógeno o NR₆R₇, en la que R₆ y R₇ representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilalquilo, alquinilalquilo, formilo, alcanóilo opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno o alcoximetilenamino, halógeno o R₆ y R₇, junto con el átomo de N unido, forman un heterociclo. Son compuestos preferidos aquellos en que R₃ es el grupo NR₆R₇, en el que R₆ y R₇ representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄. Son compuestos particularmente preferidos aquellos en que R₃ es NH₂.

R₄ en los compuestos de fórmula general I representa hidrógeno o un resto alquilo, arilo o heteroarilo. Preferiblemente, R₄ es un grupo arilo, más

preferiblemente un resto fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones preferidas, el compuesto de fórmula general I es un compuesto en que R₄ es un grupo fenilo sustituido, es decir un compuesto de fórmula IV:



en la que R₁, R₂ y R₃ son como se definen anteriormente en la presente memoria;

R₉ y R₁₀ representan cada uno independientemente halógeno; y

R₁₁ representa alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo sustituido con halógeno, alquenilo sustituido con halógeno o alquinilo sustituido con halógeno.

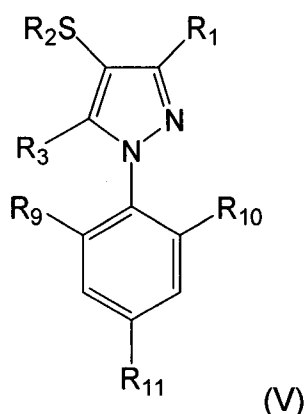
En los compuestos de fórmula IV, R₉ y R₁₀ son preferiblemente iguales. Lo más preferiblemente, R₉ y R₁₀ representan cloro.

R₁₁ en los compuestos de fórmula IV representa preferiblemente alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno, alquenilo C₂-C₆ sustituido con halógeno o alquinilo C₂-C₆ sustituido con halógeno.

En un primer grupo de compuestos preferidos, R₁₁ representa un grupo alquilo sustituido con halógeno. Son compuestos particularmente preferidos aquellos en que R₁₁ es un grupo metilo sustituido con halógeno, en particular trifluorometilo. En un segundo grupo de compuestos preferidos, R₁₁ representa un grupo alquilo C₁-C₆, más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄.

Se deduce que, en algunas realizaciones preferidas, el compuesto de fórmula general II es un compuesto de fórmula V:

-8-



en la que R₁, R₂, R₃, R₉, R₁₀ y R₁₁ son como se describen anteriormente en la presente memoria.

Como se observa anteriormente, el procedimiento de la presente invención se realiza sin la presencia ni formación de ácido trifluoroacético (TFA). Los oxidantes para uso en el procedimiento de la presente invención pueden seleccionarse de quinonas tales como benzoquinona, peróxidos tales como peróxido de hidrógeno, hipohalitos tales como hipoclorito de sodio o un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio. Preferiblemente, el oxidante es peróxido de hidrógeno. Más particularmente, en una realización preferida del procedimiento de la presente invención, se lleva a cabo en un medio que comprende solo un agente oxidante, es decir peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno puede usarse en forma de solución acuosa concentrada, tales como aquellas disponibles comercialmente.

La oxidación de compuestos de tipo de fórmula general II conlleva varias dificultades, por ejemplo que la molécula tiene que ser estable en las condiciones de oxidación, la oxidación debería proceder al nivel deseado sin dejar materiales de partida no reaccionados significativos y la oxidación no debería producir un nivel excesivo de derivado de sulfonilo. Por consiguiente, las condiciones de reacción deberían seleccionarse para enfrentarse a estas cuestiones.

El procedimiento de la presente invención puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada para efectuar la oxidación de los compuestos de fórmula general II hasta compuestos de fórmula general I con rendimientos suficientemente altos. Ventajosamente, se ha encontrado que el procedimiento

puede efectuarse a una temperatura menor que los procedimientos de la técnica anterior, consiguiendo todavía rendimientos aceptables para aplicación a escala comercial. La temperatura para la reacción se elige de modo que dé una cinética razonable para oxidación sin descomponer el producto. Por consiguiente, el
5 procedimiento puede llevarse a cabo a una temperatura en el intervalo de hasta 50°C, preferiblemente hasta 20°C, más preferiblemente hasta 10°C, aún más preferiblemente hasta 8°C. El procedimiento puede ser realizado a una temperatura desde 0°C, más preferiblemente al menos 2°C, aún más preferiblemente al menos 5°C. Se prefiere particularmente una temperatura en el
10 intervalo de 0 a 10°C, más preferiblemente de 5 a 8°C.

El procedimiento puede llevarse a cabo a cualquier presión adecuada, prefiriéndose la presión atmosférica.

Globalmente, la invención hace la fabricación comercial de derivados de fenilpirazol tales como el importante insecticida 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-
15 trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol más fácil de procesar y económicamente viable. Particularmente, la presente invención proporciona un procedimiento conveniente, sencillo y seguro para preparar 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol usando productos
químicos que no corroen el equipo usado. Adicionalmente, como se observa, el
20 procedimiento puede llevarse a cabo a bajas presiones (tales como presión atmosférica) y temperaturas.

La reacción de oxidación se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente adecuado, en particular uno o más disolventes orgánicos. Es un disolvente particularmente preferido el dicloruro de etileno. Otros disolventes adecuados
25 incluyen tetrahidrofurano, alcoholes tales como etanol y metanol, agua, alcanos sustituidos con halógeno tales como diclorometano y triclorometano y nitrilos tales como acetonitrilo.

Sorprendentemente, al contrario que las enseñanzas de la técnica anterior, se ha encontrado que los compuestos de fórmula general II pueden convertirse

mediante oxidación en compuestos de fórmula general I en ausencia de otros componentes usados habitualmente, en particular ácido trifluoroperacético. En particular, se ha encontrado que el peróxido de hidrógeno es un oxidante capaz de conseguir la conversión de compuestos de fórmula general II en compuestos de fórmula general I cuando se usa como único agente oxidante.

La cantidad de agente oxidante usada es suficiente para efectuar una conversión óptima del compuesto de fórmula general II en el compuesto de fórmula general I sin producir cantidades significativas del subproducto derivado de sulfonilo. El oxidante puede emplearse en una relación de moles de oxidante por mol de compuesto de fórmula general II de 0,1 a 10, preferiblemente de 0,5 a 5, más preferiblemente de 1,1 a 1,7. Para peróxido de hidrógeno como agente oxidante, este está preferiblemente en el intervalo de 1,01 a 5,0 moles por mol de compuesto de fórmula general II, más preferiblemente de 1,05 a 3,0, aún más preferiblemente de 1,1 a 1,7 moles por mol de compuesto de fórmula general II.

El peróxido de hidrógeno puede usarse a cualquier concentración adecuada en el material de partida en solución acuosa. La concentración preferida de peróxido de hidrógeno usada es de 30% en peso en forma de solución acuosa, debido a la disponibilidad comercial de dichas soluciones. Pueden usarse también concentraciones fuera de este intervalo con ajustes adecuados de la concentración de agua.

La oxidación de los compuestos de fórmula general II hasta compuestos de fórmula general I puede llevarse a cabo en presencia de uno o más catalizadores, por ejemplo un catalizador que comprende un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético o ácido acético, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, un sulfonato de metal tal como tris(trifluorometanosulfonato) de escandio, un wolframato de metal tal como wolframato de sodio, o mezclas de los mismos, tales como una mezcla de wolframato de sodio y ácido clorhídrico.

Según un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general I que comprende la etapa B de

5

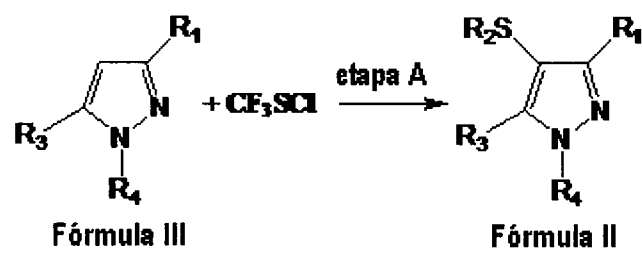


10

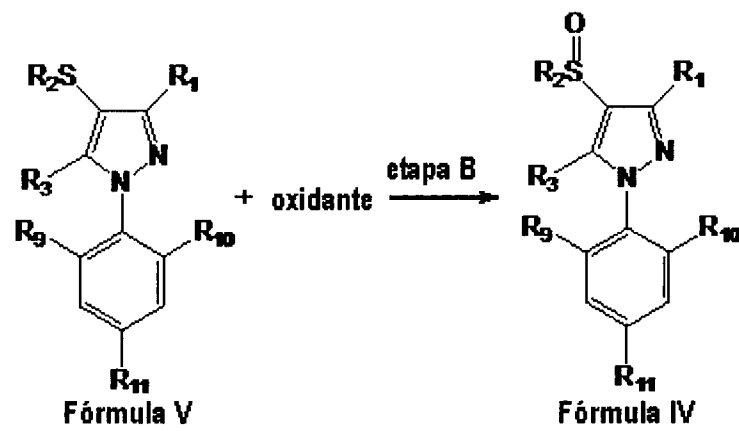


Según otro aspecto de la invención, se proporciona también un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general II que

comprende la etapa A:

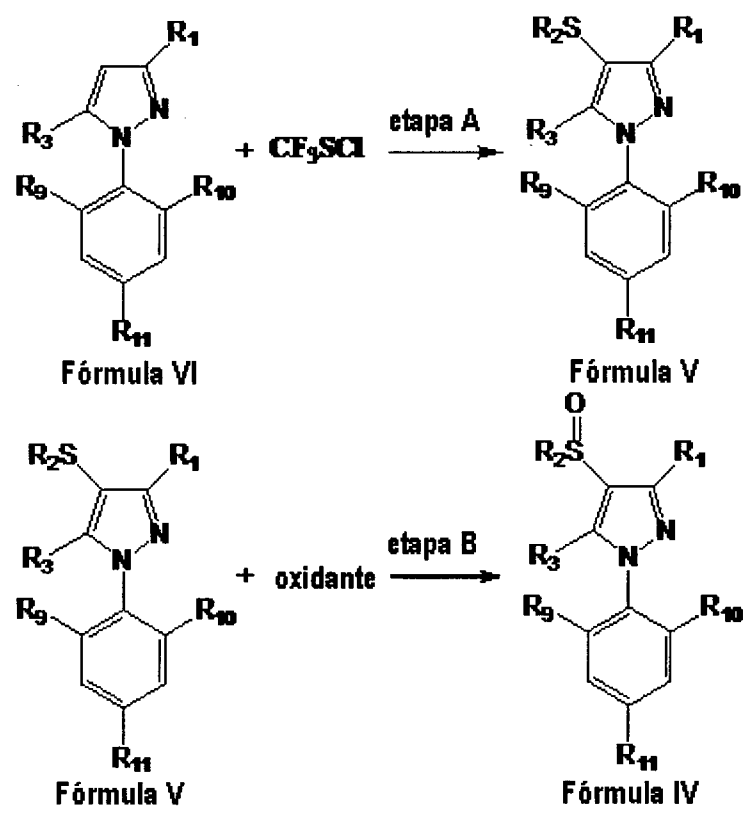


Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general IV que comprende la etapa B de hacer reaccionar un oxidante con un compuesto de fórmula V en un medio que no comprende sustancialmente ácido trifluoroperacético, produciendo un compuesto de fórmula IV según el esquema de reacción siguiente:



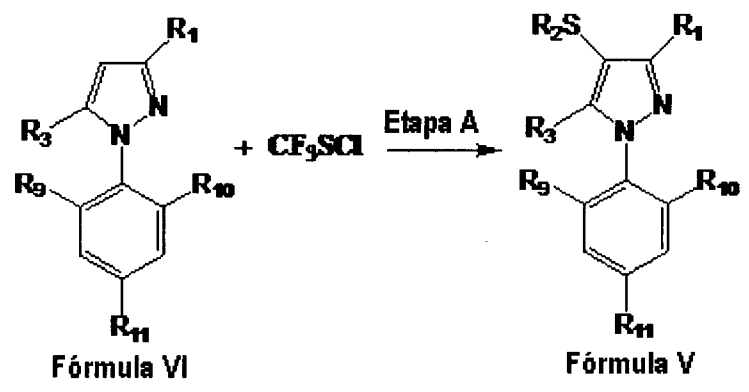
Lo más preferiblemente, el oxidante es peróxido de hidrógeno.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula IV que comprende la etapa A de hacer reaccionar CF_3SCI con un compuesto de fórmula VI, produciendo un compuesto de fórmula V, y la etapa B de hacer reaccionar un oxidante con un compuesto de fórmula V en un medio que no comprende sustancialmente ácido trifluoroperacético, produciendo un compuesto de fórmula IV según el esquema de reacción siguiente:



En el compuesto de fórmula general VI, R_1 , R_2 , R_3 , R_9 , R_{10} y R_{11} son como se definen anteriormente en la presente memoria.

5 Según otro aspecto de la invención, se proporciona también un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula V que comprende la etapa A:



10 Como se observa anteriormente, el oxidante en el procedimiento de la presente invención puede seleccionarse de quinonas tales como benzoquinona, peróxidos tales como peróxido de hidrógeno, hipohalitos tales como hipoclorito de sodio o un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, preferiblemente el oxidante es peróxido de hidrógeno. En algunas realizaciones preferidas, se usa peróxido de hidrógeno como oxidante exclusivo.

Preferiblemente, las etapas de procedimiento de la presente invención se llevan a cabo a una temperatura en los intervalos descritos anteriormente. En particular, de 0 a 50°C, más preferiblemente en el intervalo de 0 a 10°C, lo más preferiblemente en el intervalo de 5 a 8°C. Las etapas A y B pueden llevarse a cabo a las mismas o diferentes temperaturas. Por tanto, en una realización, la etapa A del procedimiento se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 a 50°C, preferiblemente en el intervalo de 10 a 30°C, más preferiblemente en el intervalo de 15-25°C. En otra realización, la etapa B del procedimiento se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 a 50°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 10°C, más preferiblemente en el intervalo de 5 a 8°C.

Como se observa, las etapas de procedimiento de la presente invención pueden llevarse a cabo a presión menor, preferiblemente a presión atmosférica. De nuevo, las etapas A y B pueden realizarse a la misma o diferentes presiones. En una realización, la etapa A del procedimiento se lleva a cabo a presión atmosférica. En otra realización, la etapa B del procedimiento se lleva a cabo a presión atmosférica.

Preferiblemente, las etapas de procedimiento de la presente invención se llevan a cabo en un medio que comprende disolvente orgánico. El disolvente usado en las etapas A y B puede ser el mismo o diferente. En una realización, la etapa A del procedimiento se lleva a cabo en un medio que comprende un disolvente orgánico, preferiblemente diclorometano. En otra realización, la etapa B del procedimiento se lleva a cabo en un medio que comprende un disolvente orgánico, preferiblemente dicloruro de etileno.

Según un aspecto de la invención, el procedimiento se lleva a cabo en un medio que no comprende sustancialmente ácido trifluoroperacético. En algunas realizaciones, la etapa A del procedimiento de la presente invención se lleva a cabo en un medio que no comprende sustancialmente ácido trifluoroperacético. En otras realizaciones, la etapa B del procedimiento de la presente invención se lleva a cabo en un medio que no comprende sustancialmente ácido trifluoroperacético.

Según otro aspecto de la invención, el procedimiento se lleva a cabo sin formación de HF. En algunas realizaciones, la etapa A del procedimiento de la presente invención se lleva a cabo sin formación de HF. En otras realizaciones, la etapa B del procedimiento de la presente invención se lleva a cabo sin formación de HF.

Como se observa anteriormente, la etapa de procedimiento B puede llevarse a cabo con una relación molar de oxidante (tal como peróxido de hidrógeno) a compuesto de fórmula general II de 0,1 a 10, preferiblemente de 0,5 a 5, más preferiblemente de 1,1 a 1,7.

En el procedimiento, la etapa A puede llevarse a cabo con una relación molar de compuesto de fórmula general III a CF_3SCl de 0,1 a 10, preferiblemente de 0,5 a 5, más preferiblemente de 0,8 a 1,5.

Como se observa anteriormente, la etapa B del esquema de procedimiento puede realizarse usando uno o más catalizadores. La etapa A del esquema de procedimiento puede emplear un catalizador. Sin embargo, la etapa A del procedimiento puede realizarse convenientemente sin el uso de un catalizador de reacción.

Se describirán ahora realizaciones de la presente invención mediante los siguientes ejemplos solo con fines ilustrativos.

Ejemplo 1

Preparación de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometiltiopirazol

Se añaden 360 kg (1,12 kmol) de 5-amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrilo diluido con 300 kg de diclorometano a un reactor gas/líquido de múltiples agitadores (MSGGL) de 1000 l y se agita toda la masa con enfriamiento constante hasta que la mezcla de temperatura es menor de 10°C. Después de ello, se introducen 155 kg (1,14 kmol) de cloruro de trifluorometanosulfenilo gaseoso en la masa de reacción durante un periodo de 12 horas a una temperatura de 18 a 20°C, con la velocidad de alimentación

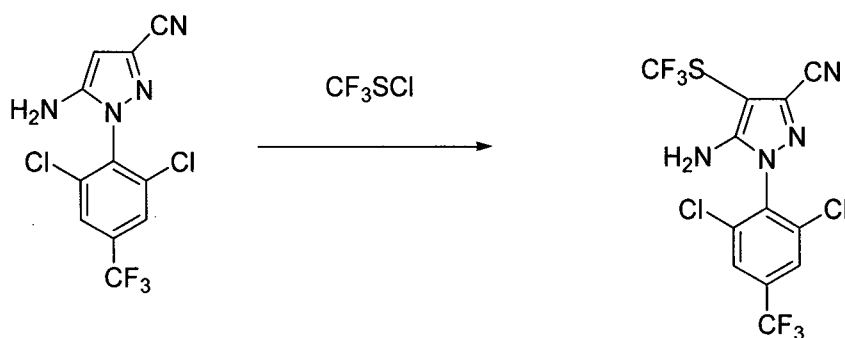
controlada usando una balanza de medida. Se depura el cloruro de trifluorometanosulfenilo gaseoso en exceso y se absorbe usando diclorometano enfriado, seguido de depuración con solución de hidróxido de sodio.

Después de completar la reacción, como se indica por la desaparición del
5 intermedio de pirazol usando análisis de HPLC, se dejó calentar la masa de reacción lentamente hasta temperatura ambiente con agitación durante 2 horas adicionales para asegurar la terminación de la reacción y la retirada del cloruro de trifluorometanosulfenilo en exceso.

Se lava la masa de reacción resultante con 2 X 200 l de agua DM con
10 agitación durante 40 a 60 minutos por cada lavado, y finalmente se deja asentar durante 30 a 45 minutos hasta que se consigue una separación clara de dos capas. Después de ello, se separa la fase acuosa inferior y se lava de nuevo la fase orgánica restante con 200 l de solución acuosa de hidróxido de sodio al 5%. Se repite este lavado si es necesario para obtener un pH de 7,00. Después de ello,
15 se seca el líquido orgánico pasando y percolando por cloruro de calcio anhidro.

Posteriormente, se separa por destilación el disolvente diclorometano, se enfría lentamente el residuo a 0°C y se mantiene durante 3 a 5 horas con agitación lenta para completar la precipitación. Se filtra la masa precipitada y se centrifuga,
20 aislando una torta húmeda que se lava repetidamente con lotes de 20,0 kg de diclorometano. Se seca la torta resultante durante 6 a 8 horas a 100 a 105°C en un rotavapor a vacío, proporcionando de 300 a 310,00 kg de sólido blanco/marrón. Este producto intermedio es 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(trifluorometiltio)-1H-pirazol-3-carbonitrilo, que tiene un punto de fusión de 170-171°C. El rendimiento de esta etapa de reacción es de aproximadamente 65-68%
25 basado en el pirazol.

Se representa esquemáticamente la reacción a continuación.



Ejemplo 2

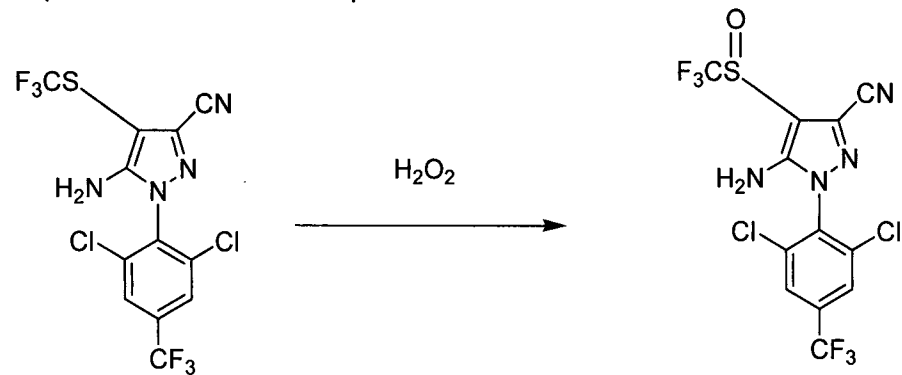
Preparación de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol bruto

5 Se añaden 1250 kg de dicloruro de etileno y 300 kg (0,71 kmol) de 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil)fenil)-4-(trifluorometiltio)-1H-pirazol-3-carbonitrilo a un reactor MSGSL de 2000 l y se agita la masa hasta que ocurre la disolución completa del intermedio sólido, dando como resultado una solución transparente. Se enfría la solución resultante a una temperatura de 2 a 5°C y se añaden 20 kg de una mezcla catalizadora consistente en 10 kg de wolframato de sodio y 10 kg de ácido clorhídrico (al 30% en peso) en lotes pequeños. El color de la masa de reacción es una solución transparente roja/amarilla después del mezclado completo del catalizador.

15 Posteriormente, se diluyen 150 kg de peróxido de hidrógeno al 30% y se añaden durante un periodo de 10 a 12 horas, manteniendo la temperatura de reacción en el intervalo de 5 a 8°C. Después de la adición de la solución de peróxido de hidrógeno, se mantiene adicionalmente la masa de reacción a la misma temperatura con agitación durante 10 horas adicionales. Se neutraliza entonces el peróxido de hidrógeno en exceso lavando con una solución diluida de bicarbonato de sodio (ac.) al 5%. Se agita la solución a 1 a 2°C hasta completar la precipitación y se filtra la masa, aislando una torta húmeda que se lava repetidamente con cloruro de etileno, retirando los compuestos orgánicos no reaccionados y otras impurezas. Se seca la torta durante 6 a 8 horas a 100 a 105°C para retirar cualquier humedad y compuestos de baja volatilidad, 25 proporcionando de 285 a 290 kg de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-

trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazoles brutos que tienen una pureza aproximada de 90 a 92,50%. El rendimiento de esta etapa de reacción promedia entre 84,50 y 86,50%.

Se representa la reacción química a continuación.



5

Ejemplo 3

Purificación técnica de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazoles brutos

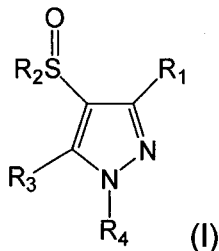
Se añaden 570 kg de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol bruto a una mezcla de 640 kg de diclorometano y 160 kg de etanoato de butilo en un reactor de acero inoxidable de 1500 l, acoplado con un intercambiador de calor de acero inoxidable de 30,0 m². Se agita la mezcla y se deja calentar lentamente hasta 40 a 50°C. Se mantiene la mezcla a esta temperatura durante 2 a 3 horas y se enfría entonces la masa a temperatura ambiente. Se filtra la masa precipitada centrifugando junto con lavado repetido con fracciones de 50 kg de diclorometano. Se seca la torta lavada durante un periodo de 4 a 6 horas en un rotavapor a vacío, dando de 495 a 505 kg de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol puro TG que tiene una pureza en el intervalo de 97,00 a 98,50% confirmada por análisis de HPLC.

15

20

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general I:

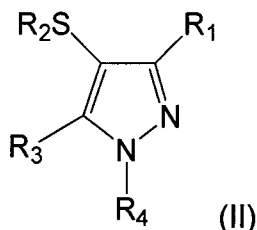


en la que R_1 representa hidrógeno, ciano, nitro, halógeno o acilo;

- 5 R_2 representa alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo sustituido con halógeno, alquenilo sustituido con halógeno o alquinilo sustituido con halógeno;

- R_3 representa hidrógeno o NR_6R_7 , en la que R_6 y R_7 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilalquilo, alquinilalquilo, formilo, alcanoílo opcionalmente sustituido con halógeno, alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno o alcóximetilenamino, halógeno, o R_6 y R_7 , junto con el átomo de N unido, forman un heterociclo; y

R_4 representa hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo;
comprendiendo dicho procedimiento la etapa de oxidar un compuesto de fórmula general II:



15

con un oxidante en ausencia de ácido trifluoroperacético.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que R_1 es ciano.
3. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que
- 20 R_2 es alquilo C_1 a C_4 , alquenilo C_2 a C_4 , alquinilo C_2 a C_4 , alquilo C_1 a C_4 sustituido con halógeno, alquenilo C_2 a C_4 sustituido con halógeno o alquinilo C_2 a C_4 sustituido con halógeno.
4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que R_2 es trifluorometilo.

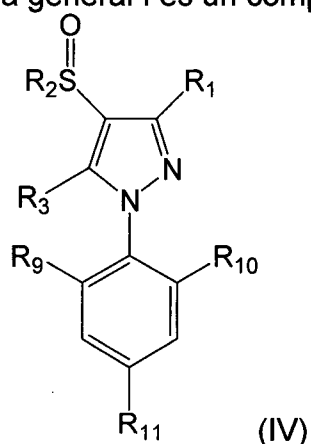
5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_3 es NR_6R_7 y R_6 y R_7 representan cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_1 a C_4 .

5

6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R_4 es un resto fenilo opcionalmente sustituido.

7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto de fórmula general I es un compuesto de fórmula IV:

10



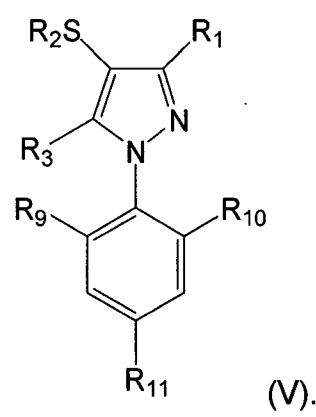
en la que R_9 y R_{10} representan cada uno independientemente halógeno; y

R_{11} representa alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo sustituido con halógeno, alquenilo sustituido con halógeno o alquinilo sustituido con halógeno, preferiblemente alquilo C_1 a C_6 , alquenilo C_2 a C_6 , alquinilo C_2 a C_6 , alquilo C_1 a C_6 sustituido con halógeno, alquenilo C_2 a C_6 sustituido con halógeno o alquinilo C_2 a C_6 sustituido con halógeno;

15

y el compuesto de fórmula II es un compuesto de fórmula V:

-21-

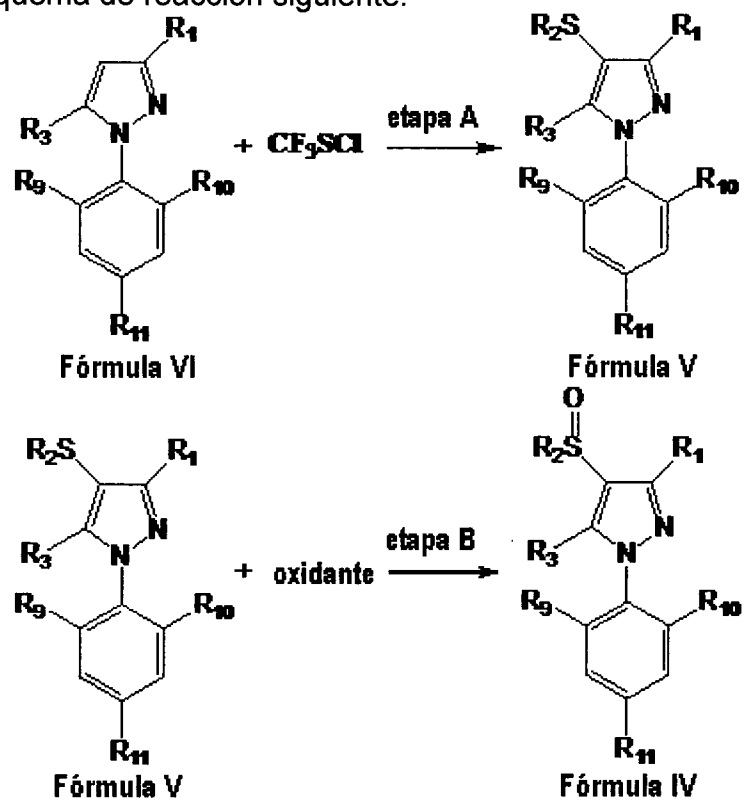


8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que R₉ y R₁₀ son ambos cloro.
- 5 9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8, en el que R₁₁ es trifluorometilo o alquilo C₁ a C₆.
- 10 10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que el compuesto de fórmula IV es 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometilsulfinilpirazol.
- 15 11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 a 10°C.
12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que la temperatura está en el intervalo de 5 a 8°C.
- 20 13. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la oxidación se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico.
14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que el disolvente orgánico comprende dicloruro de etileno.

15. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el oxidante comprende una quinona, un peróxido, un hipohalito o un hidróxido de metal alcalino.
- 5
16. El procedimiento según la reivindicación 15, en el que el oxidante comprende peróxido de hidrógeno.
17. El procedimiento según la reivindicación 16, en el que el peróxido de hidrógeno es el único oxidante.
- 10
18. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la relación molar de oxidante a compuesto de fórmula general II es de 0,1 a 10.
- 15
19. El procedimiento según la reivindicación 18, en el que la relación molar de oxidante a compuesto de fórmula general II es de 0,5 a 5.
20. El procedimiento según la reivindicación 19, en el que la relación molar de oxidante a compuesto de fórmula general II es de 1,1 a 1,7.
- 20
21. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la oxidación se lleva a cabo en presencia de un catalizador.
- 25
22. El procedimiento según la reivindicación 21, en el que el catalizador comprende wolframato de sodio y ácido clorhídrico.
23. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula IV que comprende la etapa A de hacer reaccionar CF_3SCI con un compuesto de fórmula

VI, para producir un compuesto de fórmula V; y la etapa B de hacer reaccionar un oxidante con un compuesto de fórmula V en un medio que no comprende sustancialmente ácido trifluoroperacético, para producir un compuesto de fórmula IV según el esquema de reacción siguiente:

5



en el que R_1 representa hidrógeno, ciano, nitro, halógeno o acilo;

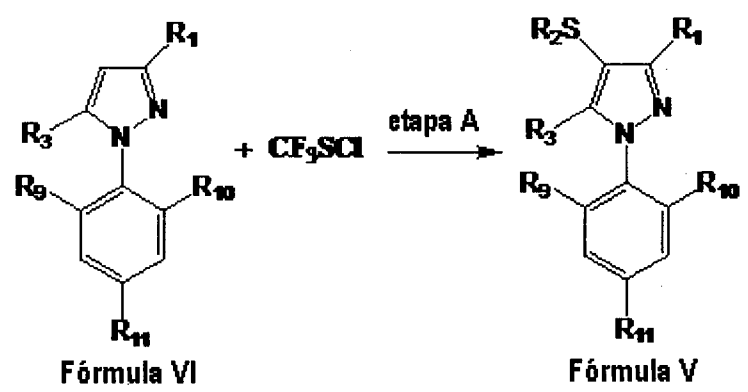
R_2 representa trifluorometilo;

R_3 representa hidrógeno o NR_6R_7 , en la que R_6 y R_7 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilalquilo, alquinilalquilo, formilo, alcanoílo opcionalmente sustituido con halógeno, alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno, o alcóximetilenamino, halógeno o R_6 y R_7 , junto con el átomo de N unido, forman un heterociclo;

R_9 y R_{10} representan cada uno independientemente un halógeno; y

R_{11} representa alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo sustituido con halógeno, alquenilo sustituido con halógeno o alquinilo sustituido con halógeno.

24. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula V que comprende la etapa A:

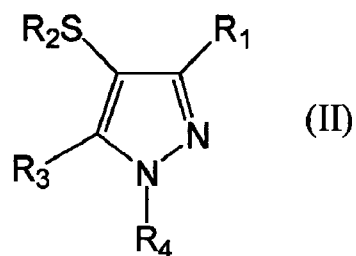
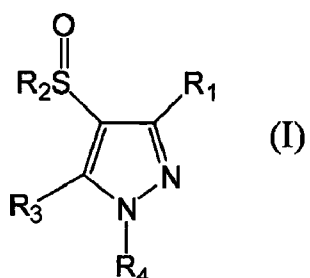


en la que

- R_1 representa hidrógeno, ciano, nitro, halógeno o acilo tal como acilo C_1-C_4 ;
- R_2 representa trifluorometilo;
- 5 R_3 representa hidrógeno o NR_6R_7 , en la que R_6 y R_7 representan cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilalquilo, alquinilalquilo, formilo, alcanoílo opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno o alcoximetilenamino, halógeno, o R_6 y R_7 , junto con el átomo de N unido, forman un heterociclo;
- 10 R_9 y R_{10} representan cada uno independientemente un halógeno; y
- R_{11} representa alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo sustituido con halógeno, alquenilo sustituido con halógeno o alquinilo sustituido con halógeno.

RESUMEN

Se proporciona un procedimiento de preparación de derivados de sulfinilpirazol de fórmula (I) que comprende oxidar un compuesto amino-4-mercapto-1*H*-pirazol (II) sustituido con un oxidante en ausencia de ácido trifluoroperacético. El peróxido de hidrógeno es un oxidante particularmente preferido y se lleva a cabo en presencia de wolframato de sodio y ácido clorhídrico como catalizador.



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2013/037291 A1

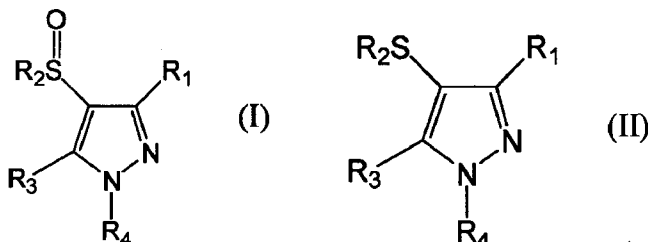
(43) International Publication Date
21 March 2013 (21.03.2013)

- (51) International Patent Classification:
C07D 231/44 (2006.01) A01N 43/56 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A01P 7/04 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/CN2012/081295
- (22) International Filing Date:
12 September 2012 (12.09.2012)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
PI1104747-0 14 September 2011 (14.09.2011) BR
- (71) Applicant (for all designated States except US): ROTAM AGROCHEM INTERNATIONAL COMPANY LIMITED [CN/CN]; 7/F, Cheung Tat Centre, 18 Cheung Lee Street, Chai Wan, Hong Kong (CN).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): BRISTOW, James Timothy [GB/CN]; 7/F, Cheung Tat Centre, 18 Cheung Lee Street, Chai Wan, Hong Kong (CN).
- (74) Agent: UNITALEN ATTORNEYS AT LAW; 7th Floor, Scitech Place, No.22, Jian Guo Men Wai Ave., Chao Yang District, Beijing 100004 (CN).

- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF N-SUBSTITUTED PYRAZOLE COMPOUNDS



(57) Abstract: There is provided a process for preparing sulfinyl-pyrazole derivatives of formula (I) which comprises oxidizing substituted amino-4-mercapto-1H-pyrazole compound (II) with an oxidant in the absence of trifluoroperacetic acid. Hydrogen peroxide is a particularly preferred oxidant and is carried out in the presence of sodium tungstate and hydrochloric acid as catalyst.

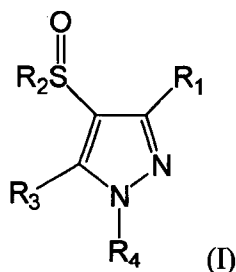
Process for the preparation of N-substituted pyrazole compounds

Field of the invention

5 The present invention relates to a process for the preparation of phenyl pyrazole compounds, particularly 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethyl sulphonyl pyrazoles. Such compounds are known to exhibit insecticidal properties.

Background of the Invention:

10 It has been reported in EP 0 295 117 A that N-substituted pyrazole derivatives as defined by the general formula I:



wherein, R₁ represents hydrogen, cyano, nitro, halogen, or acyl, such as C₁-C₄ acyl;

15 R₂ represents alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen substituted alkyl, halogen substituted alkenyl, or halogen substituted alkynyl;

R₃ represents hydrogen or NR₆R₇ wherein R₆ and R₇ each independently represent hydrogen, alkyl, alkenylalkyl, alkynylalkyl, formyl, optionally halogen substituted alkanoyl, optionally halogen substituted alkoxy carbonyl, or alkoxymethyleneamino, halogen, or R₆ and R₇ together
20 with the N atom attached form a heterocycle; and

R₄ represents hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl,

are useful in the control of arthropods, plant nematode, helminth or protozoan pests. In particular, 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethyl sulphinyl pyrazole is an important insecticide and has been known since 1987.

5 In particular, EP 0295117 describes the preparation of 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethyl sulphinyl pyrazole by the oxidation of 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethylthiopyrazole with 3-chloroperbenzoic acid under high temperature.

Processes for the manufacture of N-substituted pyrazole derivatives having the general
10 formula I are known. For example, EP 0295117 discloses a wide range of ways of preparing N-substituted pyrazole derivatives provides details of thirteen different process schemes for preparing a range of N-substituted pyrazole derivatives.

The use of trifluoroacetic acid and hydrogen peroxide (forming trifluoroperacetic acid in situ) for the oxidation of sulphides to sulfoxides is known. However, the sulphides are
15 difficult to remove from the sulfoxides. The commercial process for the manufacture of N-substituted pyrazole derivatives of general formula I uses corrosive and expensive chemicals such as trifluoroacetic acid (TFA).

WO 01/30760 discloses a process for the preparing of certain N-substituted sulphinyl pyrazole derivatives from the corresponding thio pyrazole compound by oxidation. The
20 reaction is carried out in the presence of trifluoroperacetic acid. The trifluoroperacetic acid may be generated in situ by the reaction of trifluoroacetic acid (TFA) with hydrogen peroxide. WO 01/30760 addresses the problem of the highly corrosive nature of the reaction mixture by including a corrosion inhibiting compound, in particular boric acid. This process gives excellent results in terms of both selectivity and yield in preparing 4-
25 trifluoromethylsulphinylpyrazole derivatives. However, this process involves the formation of very corrosive components, for example leading to corrosion of the glass linings of industrial reaction vessels due to the formation of hydrogen fluoride (HF) when used on a large scale.

Although addition of a corrosion inhibiting compound, such as boric acid, to the reaction mixture inhibits the corrosion process and reduces the speed of corrosion, there remain severe corrosion problems to the equipment used. In addition, the use of TFA as a reagent makes the commercial operation of the process extremely difficult and expensive.

5 More recently, US 7,777,052 discloses a process for the preparation of certain N-substituted sulphinyl pyrazoles from the corresponding thio pyrazole compound in a medium comprising at least one oxidizing agent and trichloroacetic acid and/or the reaction product of the oxidizing agent and trichloroacetic acid, together with at least one melting point depressant. Hydrogen peroxide is indicated to be a preferred oxidizing agent for use in
10 combination with trichloroacetic acid. The melting point depressant is required, as trichloroacetic acid is solid under the conditions of oxidation. It would be advantageous if the need to use trichloroacetic acid and the required melting point depressant could be avoided.

Accordingly, there is a need for an improved process for the preparation of N-substituted pyrazole derivatives of the general formula I.

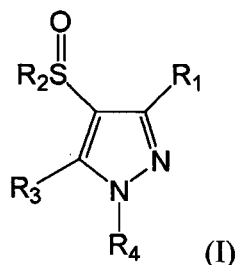
15

Description of the invention

In particular, it would be advantageous if an improved process to prepare N-substituted pyrazole derivatives, such as N-phenyl pyrazole derivatives, in particular 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethyl sulphinyl pyrazoles, could be
20 provided without need to employ the corrosive and expensive solvent TFA.

The present invention seeks to provide an improved, for example more economical, process for the preparation of phenyl pyrazole derivatives, in particular 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethyl sulphinyl pyrazoles.

In a first aspect, the present invention provides a process for the preparation of a
25 compound of the general formula I:



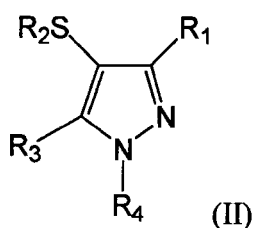
wherein, R₁ represents hydrogen, cyano, nitro, halogen, or acyl;

R₂ represents alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen substituted alkyl, halogen substituted alkenyl, or halogen substituted alkynyl;

5 R₃ represents hydrogen or NR₆R₇, wherein R₆ and R₇ each independently represents hydrogen, alkyl, alkenylalkyl, alkynylalkyl, formyl, optionally halogen substituted alkanoyl, optionally halogen substituted alkoxycarbonyl, or alkoxymethyleneamino, halogen, or R₆ and R₇ together with the N atom attached form a heterocycle; and

R₄ represents hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl;

10 said process comprising the step of oxidizing a compound of general formula II:

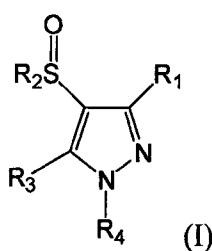


with an oxidant in the absence of trifluoroperacetic acid.

15 It has been found that compounds of general formula I, in particular those compounds of interest as having pesticidal activity, can be prepared in high yield by the oxidation of compounds of the general formula II, but without the need to rely on the use of TFA or its

derivatives, as used extensively in the known prior art processes. The oxidant employed in the process of the present invention to avoid the need to use or form trifluoroperacetic acid may be selected, for example, from quinones, such as benzoquinone, peroxides such as hydrogen peroxide, hypohalites such as sodium hypochlorite, or an alkali metal hydroxide such as sodium hydroxide, preferably the oxidant is hydrogen peroxide. In particular, it has been found that the oxidation of compounds of general formula II may be effected using hydrogen peroxide as the sole oxidizing agent, that is without a further oxidizing agent being added to the process or generated in situ by the action of the hydrogen peroxide.

Accordingly, in another aspect, the present invention provides a process for the preparation of a compound of general formula I:



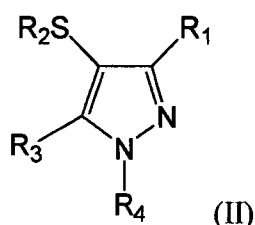
wherein, R_1 represents hydrogen, cyano, nitro, halogen, or acyl;

R_2 represents alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen substituted alkyl, halogen substituted alkenyl, or halogen substituted alkynyl;

R_3 represents hydrogen or NR_6R_7 , wherein R_6 and R_7 each independently represents hydrogen, alkyl, alkenylalkyl, alkynylalkyl, formyl, optionally halogen substituted alkanoyl, optionally halogen substituted alkoxy carbonyl, or alkoxy methyleneamino, halogen, or R_6 and R_7 together with the N atom attached form a heterocycle; and

R_4 represents hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl;

said process comprising the step of oxidizing a compound of general formula II:



with hydrogen peroxide as the sole oxidant.

5 As used herein, alkyl groups preferably have from 1 to 20, more preferably from 1 to 10, still more preferably from 1 to 6 carbon atoms. Alkenyl and alkynyl groups preferably have from 2 to 20, more preferably from 2 to 10, still more preferably from 2 to 6 carbon atoms. Alkyl, alkenyl and alkynyl groups may be straight chain or branched. Each may be optionally substituted. Acyl groups may contain from 1 to 20, more preferably from 1 to 10,
10 still more preferably from 1 to 6 carbon atoms, with C₁ to C₄ acyl groups being especially preferred. Heteroaryl groups may comprise one or more N, S or O atoms. Preferably the aryl group is phenyl. Aryl and heteroaryl groups may bear one or more substituents. Suitable substituents for the optionally substituted groups include halogen, alkyl and alkoxy groups. Halogen is particular preferred substituent.

15 The compounds of general formula I are N-substituted sulphinyl pyrazoles. R₁ in the compounds of formula I may be hydrogen, cyano, nitro, halogen, or acyl. Preferred compounds of general formula I are those in which R₁ is cyano.

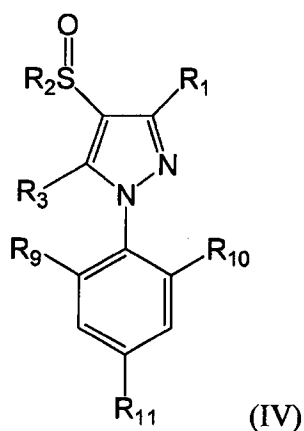
R₂ in the compounds of general formula I represents alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen substituted alkyl, halogen substituted alkenyl, or halogen substituted alkynyl. Preferred
20 compounds are those in which R₂ is C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, C₁-C₄ halogen substituted alkyl, C₂-C₄ halogen substituted alkenyl, or C₂-C₄ halogen substituted alkynyl, more preferably halogen substituted alkyl groups. Particularly preferred compounds are those in which R₂ is a halogen substituted methyl group, in particular trifluoromethyl.

37

R_3 in the compounds of general formula I represents hydrogen or NR_6R_7 , wherein R_6 and R_7 each independently represents hydrogen, alkyl, alkenylalkyl, alkynylalkyl, formyl, optionally halogen substituted alkanoyl, optionally halogen substituted alkoxy carbonyl, or alkoxy methyleneamino, halogen, or R_6 and R_7 together with the N atom attached form a heterocycle. Preferred compounds are those in which R_3 is the group NR_6R_7 in which R_6 and R_7 each independently represent hydrogen or C_1 - C_4 alkyl. Particularly preferred compounds are those in which R_3 is NH_2 .

R_4 in the compounds of general formula I represents hydrogen, or an alkyl, aryl, or heteroaryl moiety. Preferably, R_4 is an aryl group, more preferably an optionally substituted phenyl moiety.

In some preferred embodiments, the compound of general formula I is a compound in which R_4 is a substituted phenyl group, that is a compound of formula IV:



wherein R_1 , R_2 and R_3 are as hereinbefore described;

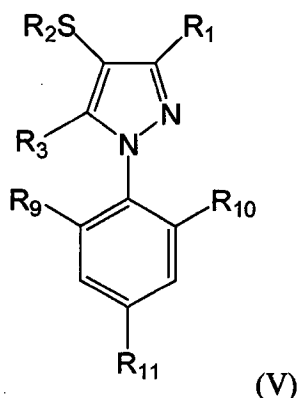
R_9 , R_{10} each independently represent halogen; and

R_{11} represents alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen substituted alkyl, halogen substituted alkenyl, or halogen substituted alkynyl.

In the compounds of formula IV, R₉ and R₁₀ are preferably the same. Most preferably, R₉ and R₁₀ represent chlorine.

R₁₁ in the compounds of formula IV preferably represents C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₁-C₆ halogen substituted alkyl, C₂-C₆ halogen substituted alkenyl, or C₂-C₆ halogen substituted alkynyl. In a first group of preferred compounds, R₁₁ represents a halogen substituted alkyl group. Particularly preferred compounds are those in which R₁₁ is a halogen substituted methyl group, in particular trifluoromethyl. In a second group of preferred compounds, R₁₁ represents a C₁-C₆ alkyl group, more preferably a C₁-C₄ alkyl group.

It follows that, in some preferred embodiments, the compound of general formula II is a compound of formula V:



wherein, R₁, R₂, R₃, R₉, R₁₀ and R₁₁ are as described hereinbefore.

As noted above, the process of the present invention is conducted without the presence or formation of trifluoroacetic acid (TFA). Oxidants for use in the process of the present invention may be selected from quinones such as benzoquinone, peroxides such as hydrogen peroxide, hypohalites such as sodium hypochlorite, or an alkali metal hydroxide such as

39

sodium hydroxide. Preferably the oxidant is hydrogen peroxide. More particularly, in a preferred embodiment of the process of the present invention is carried out in a medium comprising only one oxidizing agent, that is hydrogen peroxide. Hydrogen peroxide may be used in the form of a concentrated aqueous solution, such as those that are available commercially.

Oxidation of compounds of the type of general formula II entails several difficulties, for example that the molecule has to be stable under the conditions of oxidation, the oxidation should proceed to the desired level without leaving significant starting materials unreacted and the oxidation should not produce an excessive level of sulfonyl derivative. Accordingly, the reaction conditions should be selected to address these issues.

The process of the present invention may be carried out at any suitable temperature to effect oxidation of the compounds of general formula II to the compounds of general formula I in sufficiently high yields. Advantageously, it has been found that the process may be effected at a lower temperature than the prior art processes, while still achieving acceptable yields for application on a commercial scale. The temperature for the reaction is chosen so as to give reasonable kinetics for oxidation without decomposing the product. Accordingly, the process may be carried out at a temperature in the range of up to 50°C, preferably up to 20°C, more preferably up to 10°C, still more preferably up to 8°C. The process may be operated at a temperature of from 0°C, more preferably at least 2°C, still more preferably at least 5°C. A temperature in the range of from 0 to 10°C, more preferably 5 to 8°C is particularly preferred.

The process may be carried out at any suitable pressure, with atmospheric pressure being preferred.

Overall, the invention makes the commercial manufacture of phenyl pyrazole derivatives such as the important insecticide 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethyl sulphonyl pyrazole, more process friendly and economically viable. Particularly, the present invention provides a convenient, simple and safe method for preparing 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-

40

trifluoromethyl sulphonyl pyrazole using chemicals which do not corrode the equipment used. Further, as noted, the method may be carried out at low pressures (such as atmospheric pressure) and temperatures.

5 The oxidation reaction is preferably carried out in a suitable solvent, in particular one or more organic solvents. A particularly preferred solvent is ethylene dichloride. Other suitable solvents include tetrahydrofuran, alcohols, such as ethanol and methanol, water, halogen substituted alkanes, such as dichloromethane and trichloromethane, and nitriles, such as acetonitrile.

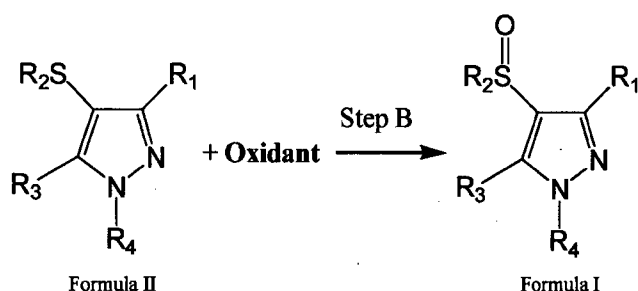
10 Surprisingly, contrary to the teachings in the prior art, it has been found that compounds of general formula II may be converted by oxidation into compounds of general formula I, in the absence of other commonly used components, in particular trifluoroacetic acid. In particular, it has been found that hydrogen peroxide is an oxidant able to achieve the conversion of compounds of general formula II into compounds of general formula I when used as the sole oxidizing agent.

15 The quantity of the oxidizing agent used is sufficient to effect optimal conversion of the compound of general formula II to the compound of general formula I without producing significant amounts of the by-product sulphonyl derivative. The oxidant may be employed in a ratio of mole of oxidant per mole of compound of general formula II of from 0.1 to 10, preferably from 0.5 to 5, more preferably from 1.1 to 1.7. For hydrogen peroxide as the
20 oxidizing agent, this is preferably in the range of from 1.01 to 5.0 mole per mole of the compound of general formula II, more preferably from 1.05 to 3.0, still more preferably from 1.1 to 1.7 mole, per mole of the compound of formula II.

Hydrogen peroxide may be used at any suitable concentration in the aqueous solution starting material. The preferred concentration of hydrogen peroxide used is 30% by weight as
25 an aqueous solution due to the commercial availability of such solutions. Concentrations outside this range can also be used with suitable adjustments to the water concentration.

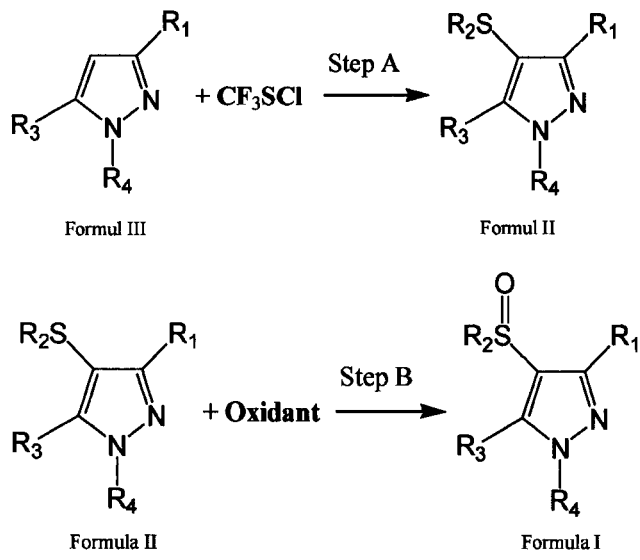
The oxidation of compounds of the general formula II to compounds of general formula I may be carried out in the presence of one or more catalysts, for example a catalyst comprising an organic acid, such as trifluoroacetic acid or acetic acid, an inorganic acid, such as hydrochloric acid, a metal sulfonate, such as scandium tris(trifluoromethanesulfonate), a
5 metal tungstate, such as sodium tungstate, or mixtures thereof, such as a mixture of sodium tungstate and hydrochloric acid.

According to one aspect of the invention, there is provided a process for preparation of a compound of general formula I, which comprises step B of reacting an oxidant with a compound of general formula II in a medium comprising substantially no trifluoroperacetic acid to produce a compound of formula I, according to the reaction scheme below:
10



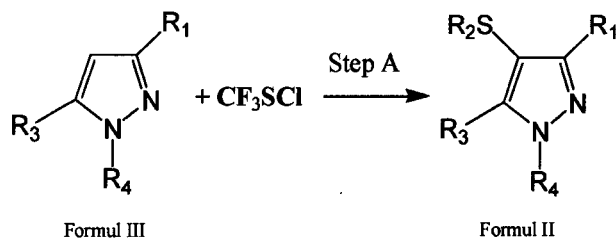
The oxidant is most preferably hydrogen peroxide.

According to another aspect of the invention, there is provided a process for preparation of a compound of general formula I, which comprises step A of reacting CF₃SCl with a compound of general formula III to produce a compound of general formula II, and step B of reacting an oxidant with the compound of general formula II in a medium comprising substantially no trifluoroperacetic acid to produce a compound of general formula
15 I, according to the reaction scheme below:
20

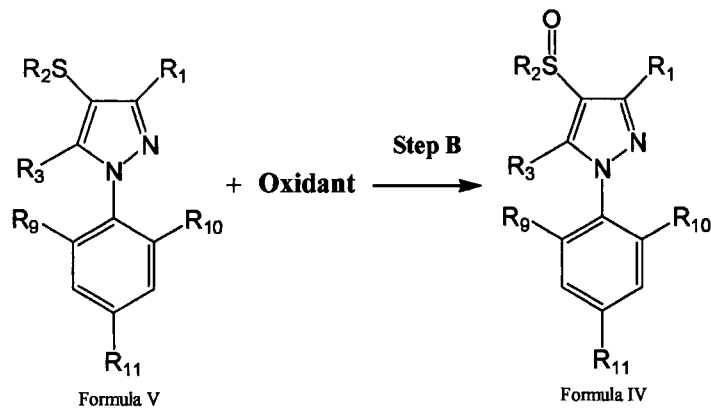


In the compound of general formula III, R₁, R₂ and R₃ are as hereinbefore defined.

5 According to another aspect of the invention, there is also provided a process for the preparation of a compound of general formula II, which comprises step A:

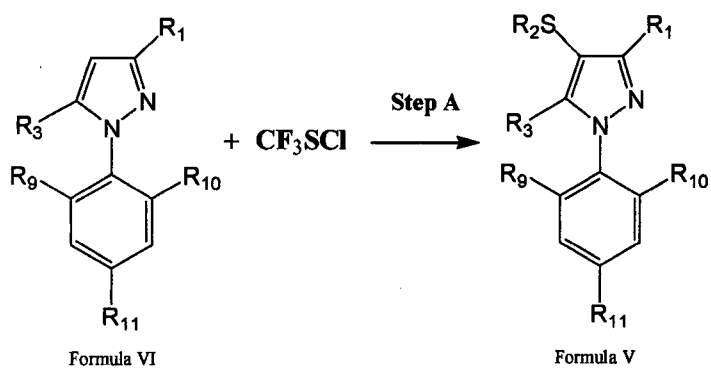


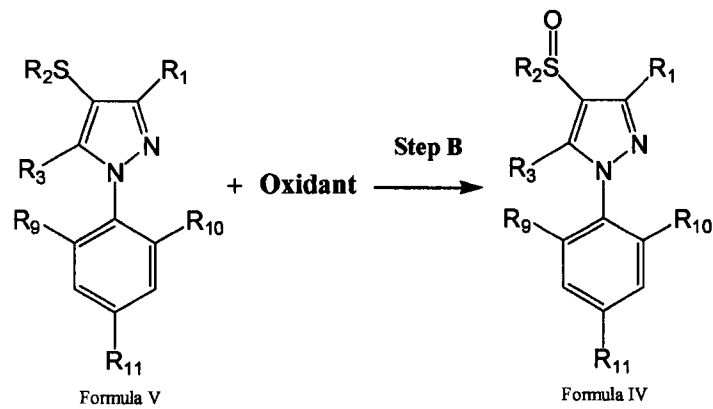
10 According to another aspect of the invention, there is provided a process for the preparation of a compound of formula IV, which comprises step B of reacting an oxidant with a compound of formula V in a medium comprising substantially no trifluoroacetic acid to produce a compound of formula IV, according to the reaction scheme below:



The oxidant is most preferably hydrogen peroxide.

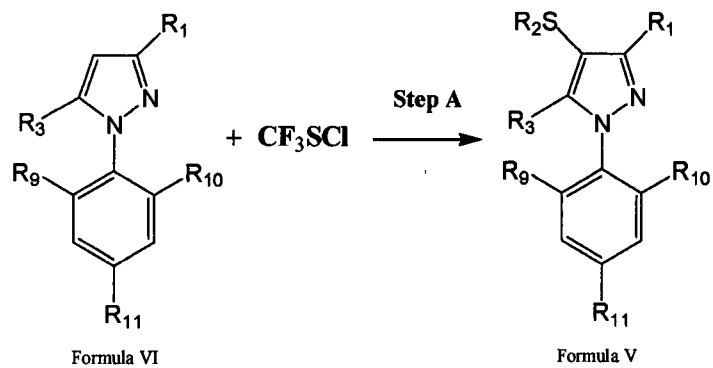
- 5 According to another aspect of the invention, there is provided a process for preparation of a compound of formula IV, which comprises step A of reacting CF₃SCI with a compound of formula VI to produce a compound of formula V, and step B of reacting an oxidant with a compound of formula V in a medium comprising substantially no trifluoroperacetic acid to produce a compound of formula IV, according to the reaction
- 10 scheme below:





In the compound of general formula VI, R_1 , R_2 , R_3 , R_9 , R_{10} and R_{11} are as hereinbefore defined.

5 According to another aspect of the invention, there is also provided a process for preparation of a compound of formula V, which comprises step A:



10 As noted above the oxidant in the process of the present invention may be selected from quinones such as benzoquinone, peroxides such as hydrogen peroxide, hypohalites such as sodium hypochlorite, or an alkali metal hydroxide such as sodium hydroxide, preferably the oxidant is hydrogen peroxide. In some preferred embodiments, hydrogen peroxide is used as the exclusive oxidant.

Preferably, the process steps of the present invention is carried out at a temperature in the ranges described above. In particular, of from 0 to 50°C, more preferably in the range of 0 to 10°C, most preferably in the range 5 to 8°C. Steps A and B may be carried out at the same or different temperatures. Thus, in one embodiment, step A of the process is carried out at a temperature in the range of 0 to 50°C, preferably in the range of 10 to 30°C, more preferably in the range 15-25°C. In another embodiment, step B of the process is carried out at a temperature in the range of 0 to 50°C, preferably in the range of 0 to 10°C, more preferably in the range 5 to 8°C.

As noted, the process steps of the present invention may be carried out at a lower pressure, preferably atmospheric pressure. Again, steps A and B may be conducted at the same or different pressures. In one embodiment, step A of the process is carried out at atmospheric pressure. In another embodiment, step B of the process is carried out at atmospheric pressure.

Preferably, the process steps of the present invention is carried out in the medium comprising organic solvent. The solvent used in steps A and B may be the same or different. In one embodiment, step A of the process is carried out in the medium comprising an organic solvent, preferably dichloromethane. In another embodiment, step B of the process is carried out in the medium comprising an organic solvent, preferably ethylene dichloride.

According to an aspect of the invention, the process is carried out in a medium comprising substantially no trifluoroacetic acid. In some embodiments, step A of the process of the present invention is carried out in a medium comprising substantially no trifluoroacetic acid. In other embodiments, step B of the process of the present invention is carried out in a medium comprising substantially no trifluoroacetic acid.

According to another aspect of the invention, the process is carried out without formation of HF. In some embodiments, step A of the process of the present invention is carried out without formation of HF. In other embodiments, step B of the process of the present invention is carried out without formation of HF.

As noted above, the process step B may be carried out with the molar ratio of the oxidant (such as hydrogen peroxide) to the compound of general formula II of from 0.1 to 10, preferably from 0.5 to 5, more preferably from 1.1 to 1.7.

In the process, step A may be carried out with the molar ratio of the compound of general formula III to CF_3SCl from 0.1 to 10, preferably 0.5 to 5, more preferably 0.8 to 1.5.

As noted above, step B of the process scheme may be conducted using one or more catalysts. Step A of the process scheme may employ a catalyst. However, step A of the process may conveniently be conducted without the use of a catalyst for the reaction.

Embodiments of the present invention will now be described by way of the following examples for illustrative purposes only.

Example 1

Preparation of 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethylthio pyrazole

360 kg (1.12 kmol) 5-Amino-1-[2,6-dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrazole-3-carbonitrile diluted with 300 kg dichloromethane are added to 1000 L multiple stirrer gas/liquid (MSG/L) reactor and the whole mass is stirred along with steady cooling until the mixture temperature is below 10°C. Thereafter, 155 kg (1.14 kmol) trifluoromethanesulphenyl chloride gas is introduced into the reaction mass over a period of 12 hours at a temperature of from 18 to 20°C with the feed rate controlled using a weighing scale. The excess unreacted trifluoromethanesulphenyl chloride gas is scrubbed and absorbed using chilled dichloromethane, followed by scrubbing with sodium hydroxide solution.

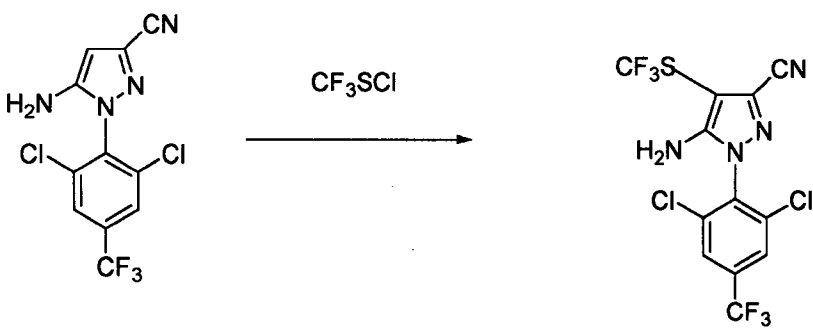
After the reaction is completed, as indicated by disappearance of the pyrazole intermediate using HPLC analysis, the reaction mass was allowed to warm slowly up to room

temperature with stirring for an additional 2 hours to ensure completion of the reaction and removal of excess trifluoromethanesulphenyl chloride.

The resulting reaction mass is washed with 2 X 200 liter DM water with stirring for 40 to 60 minutes for each washing, and finally allowed to settle for 30 to 45 minutes until a clear separation of two layers is achieved. Thereafter, the lower water layer is separated and the remaining organic layer is washed again with 200 liter 5% aqueous solution of sodium hydroxide. This washing is repeated if required to obtain a pH of 7.00. Thereafter, the organic liquid is dried by passing & percolating over anhydrous calcium chloride.

Thereafter, the solvent dichloromethane is distilled off and the residue is slowly cooled to 0°C and maintained for 3 to 5 hours with slow stirring to complete precipitation. The precipitated mass is filtered and centrifuged to isolate a wet cake, which is repeatedly washed with lots of 20.0 kg dichloromethane. The resulting cake is dried for 6 to 8 hours at 100 to 105°C in a vacuum rotary evaporator to yield 300 to 310.00 kg of white/brown solid. This intermediates product is 5-amino-1-(2, 6-dichloro-4-(trifluoromethyl) phenyl)-4-(trifluoromethylthio)-1H-pyrazole-3-carbonitrile, having a melting point of 170-171°C. The yield of this step reaction is approximately 65-68% based upon pyrazole.

The reaction is schematically depicted below.



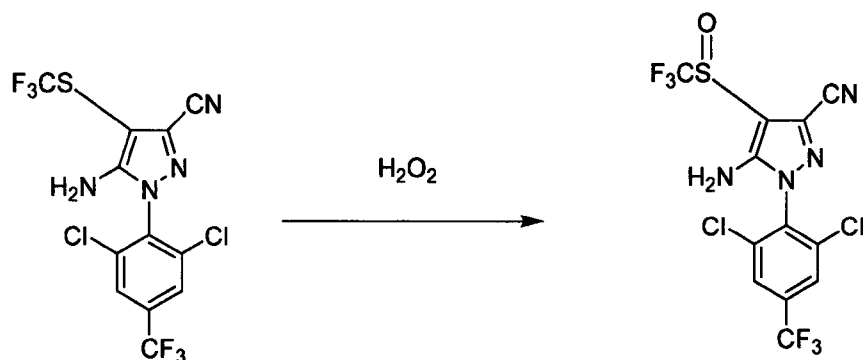
Example 2

Preparation of crude 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethyl sulphinyl pyrazole

1250 kg ethylene dichloride and 300 kg (0.71 kmol) 5-amino-1-(2, 6-dichloro-4-(trifluoromethyl) phenyl)-4-(trifluoromethylthio)-1H-pyrazole-3-carbonitrile are added to a
5 2000 L MSGL reactor and the mass is stirred until complete dissolution of the solid intermediate occurs and results in a clear solution. The resultant solution is cooled to a temperature of from 2 to 5°C and 20 kg of a catalyst mixture consisting of 10 kg of sodium tungstate and 10 kg of hydrochloric acid (30% by weight) is added in small lots. The colour of the reaction mass is a red/yellow transparent solution after complete mixing of the catalyst.

10 Thereafter, 150 kg 30% hydrogen peroxide is diluted and added over a period of 10 to 12 hours, while maintaining the reaction temperature in the range of 5 to 8°C. After the addition of the hydrogen peroxide solution, the reaction mass is further maintained at the same temperature under stirring for an additional 10 hours. Excess hydrogen peroxide is then
15 neutralized by washing with a dilute solution of 5% (aq) sodium bicarbonate. The solution is stirred at 1 to 2°C until precipitation is completed and the mass is filtered to isolate a wet cake, which is repeatedly washed with ethylene chloride to remove unreacted organic compounds and other impurities. The cake is dried for 6 to 8 hours at 100 to 105°C to remove any moisture and low volatility compounds to yield 285 to 290 kg of crude 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethyl sulphinyl pyrazoles having
20 approximate purity of 90 to 92.50 %. The yield of this step reaction is averaged between 84.50 to 86.50%.

The chemical reaction is depicted below.



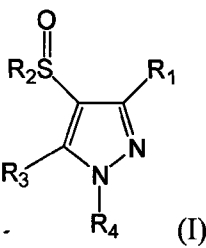
Example 3

5 Purification of crude 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethyl sulphonyl pyrazoles Technical

570 Kg of crude 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethyl sulphonyl pyrazole is added to a mixture of 640 kg dichloromethane and 160 kg butyl ethanoate in a 1500 Liter stainless steel reactor, fitted with a 30.0 m² stainless steel heat exchanger. The mixture is stirred and slowly allowed to heat up to 40 to 50°C. The mixture is held at this temperature for 2 to 3 hours and then the mass is cooled to room temperature. The precipitated mass is filtered by centrifuging along with repeated washing with 50 kg fractions of dichloromethane. The washed cake is dried for a period of 4 to 6 hours in a rotary vacuum drier to give 495 to 505 Kg of pure 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethyl sulphonyl pyrazole TG having a purity ranging from 97.00 to 98.50% as confirmed by HPLC analysis.

CLAIMS

1. A process for the preparation of a compound of general formula I:



5

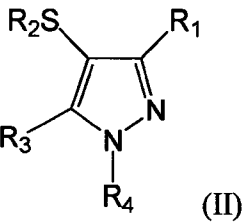
wherein, R₁ represents hydrogen, cyano, nitro, halogen, or acyl;

R₂ represents alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen substituted alkyl, halogen substituted alkenyl, or halogen substituted alkynyl;

R₃ represents hydrogen or NR₆R₇ wherein R₆ and R₇ each independently represent hydrogen, alkyl, alkenylalkyl, alkynylalkyl, formyl, optionally halogen substituted alkanoyl, optionally halogen substituted alkoxy carbonyl, or alkoxymethyleneamino, halogen, or R₆ and R₇ together with the N atom attached form a heterocycle; and

R₄ represents hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl;

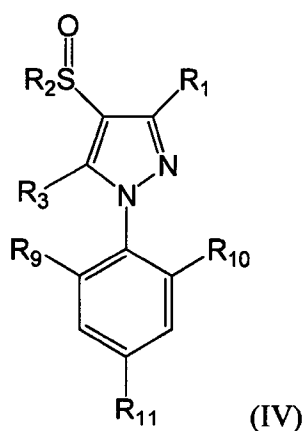
said process comprising the step of oxidizing a compound of general formula II:



15

with an oxidant in the absence of trifluoroperacetic acid.

2. The process according to claim 1, wherein R_1 is cyano.
3. The process according to either of claims 1 or 2, wherein R_2 is C_1 to C_4 alkyl, C_2 to C_4 alkenyl, C_2 to C_4 alkynyl, C_1 to C_4 halogen substituted alkyl, C_2 to C_4 halogen substituted alkenyl, or C_2 to C_4 halogen substituted alkynyl.
4. The process according to claim 3, wherein R_2 is trifluoromethyl.
5. The process according to any preceding claim, wherein R_3 is NR_6R_7 and R_6 and R_7 each independently represent hydrogen or C_1 to C_4 alkyl.
6. The process according to any preceding claim, wherein R_4 is an optionally substituted phenyl moiety.
7. The process according to any preceding claim, wherein the compound of general formula I is a compound of formula IV:

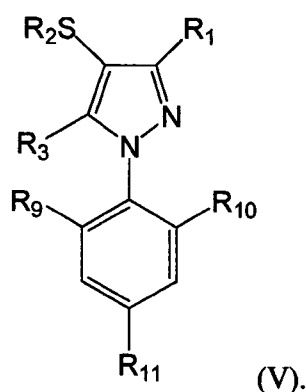


wherein R_9 , R_{10} each independently represent halogen; and

-22/20-

R₁₁ represents alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen substituted alkyl, halogen substituted alkenyl, or halogen substituted alkynyl, preferably C₁ to C₆ alkyl, C₂ to C₆ alkenyl, C₂ to C₆ alkynyl, C₁ to C₆ halogen substituted alkyl, C₂ to C₆ halogen substituted alkenyl, or C₂ to C₆ halogen substituted alkynyl;

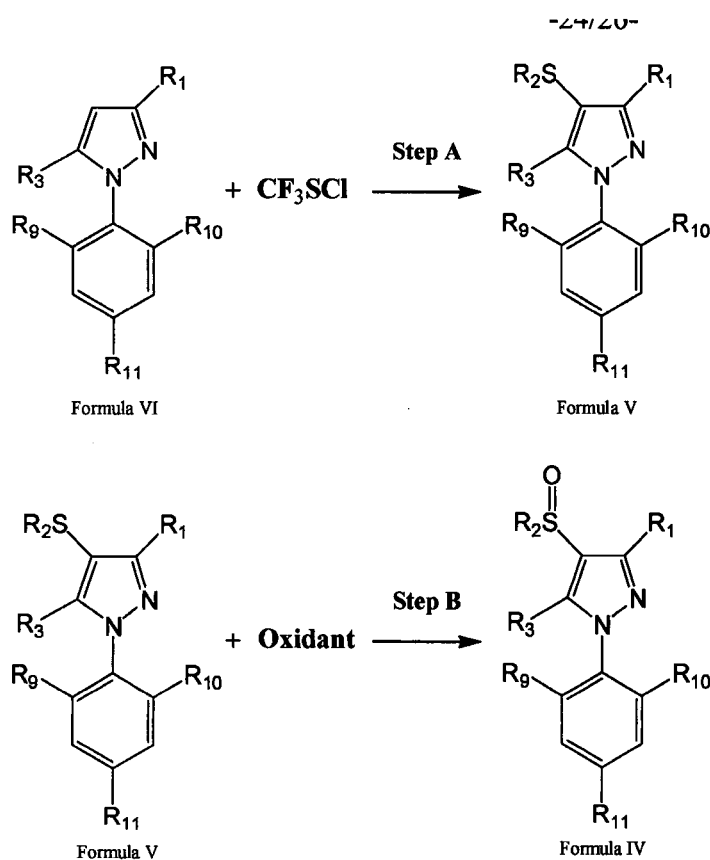
- 5 and the compound of formula II is a compound of formula V:



8. The process according to claim 7, wherein R₉ and R₁₀ are both chlorine.
9. The process according to either of claims 7 or 8, wherein R₁₁ is trifluoromethyl or C₁ to C₆ alkyl.
10. The process according to any of claims 7 to 9, wherein the compound of formula IV is 5-amino-3-cyano-1-(2,6-dichloro-4-trifluoromethylphenyl)-4-trifluoromethyl sulphinyl pyrazole.
11. The process according to any preceding claim, wherein the process is carried out at a temperature in the range of 0 to 10°C.
12. The process according to claim 11, wherein the temperature is in the range of 5 to 8°C.
13. The process according to any preceding claim, wherein the oxidation is carried out in the presence of an organic solvent.

-23/20-

14. The process according to claim 13, wherein the organic solvent comprises ethylene dichloride.
15. The process according to any preceding claim, wherein the oxidant comprises a quinone, a peroxide, a hypohalite, or an alkali metal hydroxide.
- 5 16. The process according to claim 15, wherein the oxidant comprises hydrogen peroxide.
17. The process according to claim 16, wherein hydrogen peroxide is the sole oxidant.
18. The process according to any preceding claim, wherein the molar ratio of oxidant to the compound of general formula II is from 0.1 to 10.
19. The process according to claim 18, wherein the molar ratio of oxidant to the compound
10 of general formula II is from 0.5 to 5.
20. The process according to claim 19, wherein the molar ratio of oxidant to the compound of general formula II is from 1.1 to 1.7.
21. The process according to any preceding claim, wherein the oxidation is carried out in the presence of a catalyst.
- 15 22. The process according to claim 21, wherein the catalyst comprises sodium tungstate and hydrochloric acid.
23. A process for preparation of a compound of formula IV, which comprises step A of reacting CF_3SCl with a compound of formula VI to produce a compound of formula V; and step B of reacting an oxidant with a compound of formula V in a medium comprising
20 substantially no trifluoroperacetic acid to produce a compound of formula IV, according to the reaction scheme below:



wherein, R_1 represents hydrogen, cyano, nitro, halogen, or acyl;

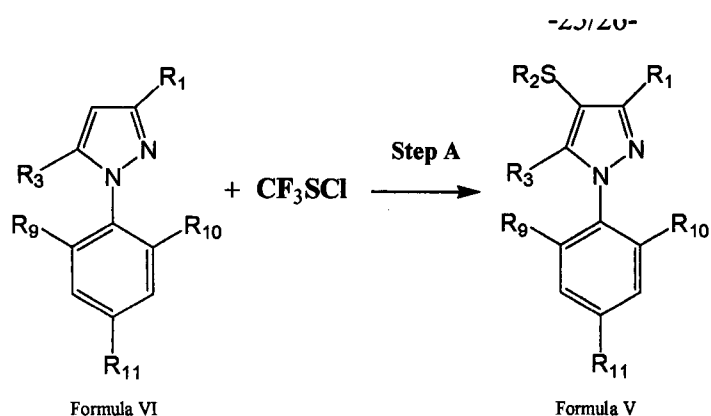
R_2 represents trifluoromethyl;

- 5 R_3 represents hydrogen or NR_6R_7 wherein R_6 and R_7 each independently represent hydrogen, alkyl, alkenylalkyl, alkynylalkyl, formyl, optionally halogen substituted alkanoyl, optionally halogen substituted alkoxy carbonyl, or alkoxymethyleneamino, halogen, or R_6 and R_7 together with the N atom attached form a heterocycle;

R_9 , R_{10} each independently represent a halogen; and

- 10 R_{11} represents alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen substituted alkyl, halogen substituted alkenyl, or halogen substituted alkynyl.

24. A process for preparation of a compound of formula V, which comprises step A:



wherein, R_1 represents hydrogen, cyano, nitro, halogen, or acyl such as C_1 - C_4 acyl;

R_2 represents trifluoromethyl;

R_3 represents hydrogen or NR_6R_7 wherein R_6 and R_7 each independently represent hydrogen, alkyl, alkenylalkyl, alkynylalkyl, formyl, optionally halogen substituted alkanoyl, optionally halogen substituted alkoxy carbonyl, or alkoxymethyleneamino, halogen, or R_6 and R_7 together with the N atom attached form a heterocycle;

R_9 , R_{10} each independently represent a halogen; and

R_{11} represents alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen substituted alkyl, halogen substituted alkenyl, or halogen substituted alkynyl.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/081295

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 231/44, C07D 401/04, A01N43/56, A01P7/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI; EPODOC; CNKI; CNPAT; CASREACT Keywords: fipronil, pyrazole, +sulfinyl, +mercapto, +sulfanyl, tungstate, oxid+ ,
oxida+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN101168529A(UNIVERSITY WENZHOU) 30 April 2008 (30.04.2008) see examples 1-2	1-21
A		22-24
X	CN101250158A(HUNAN CHEMICAL RESEARCH INSTITUENT) 27 August 2008 (27.08.2008) see claims 1-4 and examples 1-3, 6-7	1-21
A		22-24
X	CN101955460A(BEIJING YINGXIN TAIKANG INTERNAT TRADE CO., LTD.) 26 January 2011 (26.01.2011) see claims 1-7, paragraphs [0016], [0027] of description	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November 2012 (26.11.2012)

Date of mailing of the international search report

20 Dec. 2012 (20.12.2012)

Name and mailing address of the ISA/CN

The State Intellectual Property Office, the P.R.China
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China
100088

Facsimile No. 86-10-62019451

Authorized officer

SUN, Wenqian

Telephone No. (86-10)82246724

57

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2012/081295

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A		22-24
X	CN101723898A (BEIJING YINGTAIJIAHE SCIENCE CORP.) 09 June 2010 (09.06.2010) see claims 1-10, examples and paragraph [0042] of description	1-21
A		22-24
X	WO2011051284A1 (BASF SE et al.) 05 May 2011 (05.05.2011) see claims 1-4 and examples 13-15	1-21
A		22-24
X	CN101628895A (YANGZHOU TIANHE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 20 January 2010 (20.01.2010) see claims 1-9 and examples 1-3	1-21
A		22-24
X	CN101544607A (SINOCHEM NINGBO CHEMICAL CO., LTD.) 30 September 2009 (30.09.2009) see claims 1-6, examples	1-21
A		22-24
X	CN1107842A (BAYER AG) 06 September 1995 (06.09.1995) see example 3	1-24
X	CN101970413A (VEETOQUINOL) 09 February 2011 (09.02.2011) see claims 1-15, examples and paragraph [0077] of description, example 12	1-21
A		22-24
X	JIANG, Fuguo et al. Research on Synthetic Methods of Fipronil with Catalytic- oxidation. Shanghai Chemical Industry, July 2007, volume 32, issue 7, pages 17-19 see schemes 2-3	1-21, 23-24
A		22

58

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/081295

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101168529 A	30.04.2008	CN 101168529 B	23.03.2011
CN 101250158 A	27.08.2008	CN 101250158 B	07.12.2011
CN 101955460 A	26.01.2011	WO 2012024920 A1	01.03.2012
CN 101723898 A	09.06.2010	CN 101723898 B	31.08.2011
WO2011051284A1	05.05.2011	None	
CN 101628895 A	20.01.2010	CN 101628895 B	09.02.2011
CN 101544607 A	30.09.2009	CN 101544607 B	10.08.2011
CN 1107842 A	06.09.1995	EP 0659745 A1	28.06.1995
		DE 4343832 A1	29.06.1995
		AU 8043894 A	06.07.1995
		CA 2138452 A	23.06.1995
		ZA 9410182 A	25.10.1995
		BR 9405226 A	17.10.1995
		JP 8041031 A	13.02.1996
		NZ 270191 A	26.04.1996
		US 5580843 A	03.12.1996
		HU T71745 A	29.01.1996
		AU 688401 B	12.03.1998
		AU 6065598 A	18.06.1998
		TW 349843 A	11.01.1999
		AU 718815 B	20.04.2000
		RU 2138485 C1	27.09.1999
		HU 220274 B	28.11.2001
		US RE37495 E	01.01.2002
		KR 100354832 B	31.12.2002
		MX 207621 B	29.04.2002
		TW 520275 A	11.02.2003
		CN 1061037 C	24.01.2001
		JP 3630458 B2	16.03.2005
		EP 0659745 B1	27.07.2005

59

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2012/081295

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101970413 A	09.02.2011	DE 59410411 G	01.09.2005
		ES 2243921 T3	01.12.2005
		CA 2138452 C	13.03.2007
		WO 2009077853 A1	25.06.2009
		FR 2925493 A1	26.06.2009
		AU 2008337227 A1	25.06.2009
		EP 2231616 A1	29.09.2010
		CA 2709751 A1	25.06.2009
		KR 20100130586 A	13.12.2010
		US 2011034530 A1	10.02.2011
		MX PA10006822 A	31.12.2010
		JP 2011507828 A	10.03.2011
		VN 25177 A	27.02.2011
		ZA 201004532 A	28.04.2011
		FR 2925493 B1	30.09.2011
		IN DELNP201004689 E	11.11.2011
		HK 1148747 A0	16.09.2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2012/081295

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 231/44 (2006.01) i
C07D 401/04 (2006.01) i
A01N 43/56 (2006.01) i
A01P 7/04 (2006.01) i



**DOCUMENT MADE AVAILABLE UNDER THE
PATENT COOPERATION TREATY (PCT)**

International application number:	PCT/CN2012/081295
International filing date:	12 September 2012 (12.09.2012)
Document type:	Certified copy of priority document
Document details:	Country/Office: BR
	Number: PI1104747-0
	Filing date: 14 September 2011 (14.09.2011)
Date of receipt at the International Bureau:	29 January 2013 (29.01.2013)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a),(b) or (b-bis)

62

PCT/CN 2012/ 0 8 1 2 9 5
0 4. JAN. 2013 (0 4. 01. 2013)



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
Ministério do Desenvolvimento, da Indústria e Comércio Exterior.
Instituto Nacional da Propriedade Industrial
Diretoria de Patentes

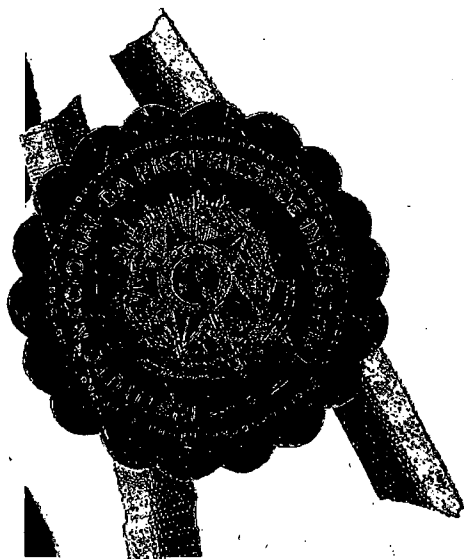
CÓPIA OFICIAL

PARA EFEITO DE REIVINDICAÇÃO DE PRIORIDADE

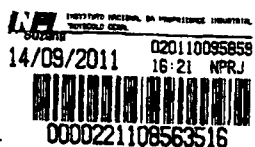
O documento anexo é a cópia fiel de um
Pedido de Patente de Invenção
Regularmente depositado no Instituto
Nacional da Propriedade Industrial, sob
Número do PI 1104747-0 de 14/09/2011.

Rio de Janeiro, 26 de Novembro de 2012.

Oscar Paulo Bueno
Chefe do SECOD
Mat. 0449117



< Uso exclusivo do INPI >



PI 1104747-0

colo

DEPÓSITO DE PEDIDO DE PATENTE OU DE CERTIFICADO DE ADIÇÃO

Ao Instituto Nacional da Propriedade Industrial:

O requerente solicita a concessão de um privilégio na natureza e nas condições abaixo indicadas:

1. Depositante (71):

- 1.1 Nome: ROTAM AGROCHEM INTERNATIONAL COMPANY LTD
1.2 Qualificação: SOC. DE HONG KONG
1.3 CNPJ/CPF:
1.4 Endereço completo: 7/F CHEUNG TAT CENTRE, 18 CHEUNG LEE STREET, CHAI WAN, HONG KONG HK
1.5 CEP: 1.6 Telefone: 1.7 Fax:
1.8 E-mail:

☐ continua em folha anexa

2. Natureza:

Invenção

☐ Modelo de Utilidade

○ Certificado de Adição

Escreva, obrigatoriamente, e por extenso, a Natureza desejada: INVENÇÃO

3. Título da Invenção ou Modelo de Utilidade ou Certificado de Adição (54):

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE PIRAZOL N-SUBSTITUÍDOS.

☐ continua em folha anexa

4. Pedido de Divisão:

do pedido N° :

Data de Depósito:

5. Prioridade:

☐ interna

unionista

O depositante reivindica a(s) seguintes(s):

País ou organização de origem	Número do depósito	Data do depósito

6. Inventor (72):

☐ Asinale aqui se o(s) mesmo(s) requer(em) a não divulgação de seu(s) nome(s)

- 6.1 Nome: JAMES TIMOTHY BRISTOW, CIDADÃO BRITÂNICO
- 6.2 Qualificação: 6.3 CPF:
- 6.4 Endereço completo: 7/F, CHEUNG TAT CENTRE, 18 CHEUNG LEE STREET, CHAI WAN, HONG KONG HK
- 6.5 CEP: 6.6 Telefone: 6.7 Fax:
- 6.8 E-mail:

☐ continua em folha anexa

64

7. Declaração na forma do Item 3.2 do Ato Normativo nº 127/97:

☐ 7.1 Declaro que os dados fornecidos no presente formulário são idênticos ao da certidão de depósito ou documento equivalente do pedido cuja prioridade está sendo reivindicada.

☐ em anexo

8. Declaração de divulgação anterior não prejudicial: (Período de graça):
(art. 12 da LPI e item 2 do AN nº 127/97)

☐ em anexo

9. Procurador (74)

9.1 Nome: VIEIRA DE MELLO ADVOGADOS

9.2 CPF/CNPJ: 42285056000180

9.3 API/OAB: 1000

9.4 Endereço completo: Av. Rio Branco, 277 - 8º Andar Rio de Janeiro RJ

9.5 CEP: 20047-900

9.6 Telefone: (21) 2524-122

9.7 Fax: (21) 2544-822

9.8 E-Mail:

10. Listagem de sequências Biológicas (documentos anexados) (se houver):

- ☐ Listagem de sequências em arquivo eletrônico: n° de CDs ou DVDs (original e cópia).
☐ Código de controle alfanumérico no formato de código de barras: fl.
☐ Listagem de sequências em formato impresso: fls.
☐ Declaração de acordo com o artigo da Resolução INPI nº 228/09: fls.

11. Documentos anexados (assinale e indique também o número de folhas):
(Deverá ser indicado o n° total de somente uma das vias de cada documento)

☒	11.1 Guia de Recolhimento	1	fls.	☒	11.5 Relatório descritivo	23	fls.
☐	11.2 Procuração		fls.	☒	11.6 Reivindicações	6	fls.
☐	11.3 Documentos de Prioridade		fls.	☐	11.7 Desenhos		fls.
☐	11.4 Doc. de contrato de trabalho		fls.	☒	11.8 Resumo	1	fls.
☐	11.9 Outros que não aqueles definidos no campo 11 (especificar):						fls.

12. Total de folhas anexadas (referentes aos campos 10 e 11): 31 fls.

13. Declaro, sob penas da Lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

Rio de Janeiro, 14/09/2011

Local e Data

VIEIRA DE MELLO ADVOGADOS
42285056000180 1000

Assinatura e Carimbo

Ricardo Pâmulo Vieira de Mello
CPF/INF: 338.893.417-72
OAB/RJ 28.833



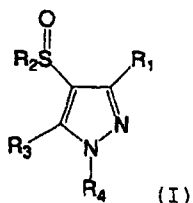
PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE PIRAZOL
N-SUBSTITUÍDOS

Campo da Invenção

Refere-se a presente invenção a um processo para
5 a preparação de compostos de fenil pirazol, com particula-
ridade 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-
fenil)-4-trifluorometil sulfinil pirazóis. Estes compostos
são conhecidos como exibidores de propriedades inseticidas.

Antecedentes da Invenção

10 Reportou-se na publicação EP 0 295 117 A que os
derivados de pirazol N-substituídos tais como definidos pe-
la fórmula geral I:



em que R₁ representa hidrogênio, ciano, nitro, halogênio ou
15 acila, tal como acila C₁-C₄;

R₂ representa alquila, alquenila, alquinila, al-
quila substituído por halogênio, alquenila substituído por
halogênio, ou alquinila substituído por halogênio;

R₃ representa hidrogênio ou NR₆R₇, em que cada um
20 R₆ e R₇ independentemente representam hidrogênio, alquila,
alquenilalquila, alquinilalquila, formila, alcanóila opcio-
nalmente substituído por halogênio, alcóxicarbonila opcio-
nalmente substituído por halogênio, ou alcóximetilenoamino,
halogênio, ou R₆ e R₇, em conjunto com o átomo de N ao qual
25 estão vinculados formam um heterociclo; e

R₄ representa hidrogênio, alquila, arila, ou heteroarila,
são de utilidade no controle de pragas de artrópodes, de
nematóides de plantas, de helmintos ou de protozoários.
Com particularidade, o 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-

trifl uorometilfenil)-4-trifluorometil sulfinil pirazol é um inseticida importante e é conhecido desde 1987.

Em particular, a EP 0295117 descreve a preparação de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometil sulfinil pirazol por meio da oxidação de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometiltiopirazol com ácido 3-cloroperbenóico sob alta temperatura.

Já são conhecidos os processos para a manufatura de derivados de pirazol N-substituídos que são dotados da geral fórmula I. Por exemplo, a EP 0295117 que expõe uma ampla variedade de maneiras de se prepararem os derivados de pirazol N - substituídos proporciona detalhes de treze esquemas de processos diferentes para preparar uma gama de derivados de pirazol N-substituídos.

Já é conhecido o uso de ácido trifluoroacético e de peróxido de hidrogênio (formando ácido trifluoro per acético *in situ*) para a oxidação de sulfuretos para sulfóxidos. Entretanto, os sulfuretos são difíceis de remover em relação aos sulfóxidos. O processo comercial para a manufatura de derivados de pirazol N-substituídos da fórmula geral I utiliza produtos químicos corrosivos e dispendiosos, tais como o ácido trifluoro acético (TFA).

A WO 01/30760 expõe um processo para a preparação de determinados derivados de sulfinil pirazol N-substituído a partir do correspondente composto de tio pirazol por meio de oxidação. A reação é realizada na presença de ácido trifluoro per acético. O ácido trifluoro per acético pode ser gerado *in situ* por meio da reação de ácido trifluoro acético (TFA) com peróxido de hidrogênio. A WO 01/30760 aborda o problema da natureza altamente corrosiva da mistura de reação por meio da inclusão de um composto de inibição de corrosão, em particular ácido bórico. Este processo

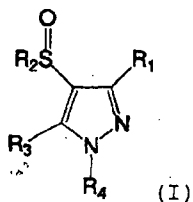
- proporciona excelentes resultados em termos tanto de seletividade quanto de rendimento na preparação de derivados de 4-trifluorometil sulfinil pirazol. Entretanto, este processo envolve a formação de componentes muito corrosivos, por exemplo, os quais conduzem à corrosão dos revestimentos de vidro dos vasos industriais, devido à formação de fluoreto de hidrogênio (HF) quando usados em grande escala. Muito embora a adição de um composto de inibição de corrosão, tal como ácido bórico, à mistura de reação, iniba o processo de corrosão e reduza a velocidade de corrosão, ainda permanecem sérios problemas de corrosão para o equipamento utilizado. Além disso, o uso de TFA como um reagente torna a operação comercial do processo extremamente difícil e dispendiosa.
- Mais recentemente, a US 7.777.052 expõe um processo para a preparação de determinados pirazóis de sulfinila N-substituídos a partir do correspondente composto de tio pirazol em um meio que compreende pelo menos um agente de oxidação e ácido tricloroacético e/ou o produto de reação do agente de oxidação e ácido tricloroacético, em conjunto com, pelo menos um depressor de ponto de fusão. O peróxido de hidrogênio é indicado como sendo um agente de oxidação preferido para o uso em combinação com ácido tricloroacético. O depressor de ponto de fusão que é requerido, tal como o ácido tricloroacético, é sólido sob as condições de oxidação. Seria vantajoso se a necessidade do uso de ácido tricloroacético e do depressor de ponto de fusão pudesse ser evitada.
- Conseqüentemente, existe uma necessidade quanto a um processo aperfeiçoado para a preparação de derivados de pirazol N-substituídos da fórmula geral I.

Descrição da Invenção

Em particular, seria vantajoso se um processo aperfeiçoado para preparar derivados de pirazol N-substituídos, tais como derivados de pirazol de N-fenila, em particular 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometil sulfinil pirazóis, pudessem ser proporcionados sem a necessidade de se empregar o solvente de TFA corrosivo e dispendioso.

A presente invenção procura proporcionar um processo aperfeiçoado, por exemplo, mais econômico, para a preparação de derivados de fenil pirazol, em particular de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometil sulfinil pirazóis.

De acordo com um primeiro aspecto, a presente invenção proporciona um processo para a preparação de um composto da fórmula geral I:

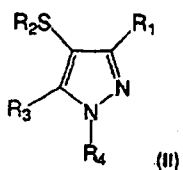


em que R₁ representa hidrogênio, ciano, nitro, halogênio ou acila;

R₂ representa alquila, alquenila, alquila substituído por halogênio, alquenila substituído por halogênio, ou alquinila substituído por halogênio;

R₃ representa hidrogênio ou NR₆R₇, em que R₆ e R₇, cada um independentemente representa hidrogênio, alquila, alquenilalquila, alquinilalquila, formila, alcanóila opcionalmente substituído por halogênio, alcóxicarbonila opcionalmente substituído por halogênio, ou alcóximetileno amino, halogênio, ou R₆ e R₇, em conjunto com o átomo de N ao qual estão vinculados formam um heterociclo; e

R₄ representa hidrogênio, alquila, arila, ou heteroarila;
o dito processo compreendendo a etapa de oxidar um composto da fórmula geral II:



5

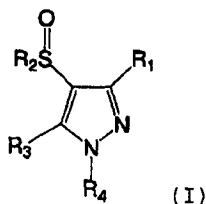
com um oxidante na ausência de ácido trifluoro per acético.

Foi constatado que os compostos da fórmula geral I, em particular aqueles compostos de interesse como sendo dotados de atividade pesticida, podem ser preparados com alto rendimento pela oxidação dos compostos da fórmula geral II, mas sem a necessidade de basear-se no uso de TFA ou seus derivados, como são usados extensamente nos processos conhecidos da técnica anterior. O oxidante empregado no processo da presente invenção adequado para evitar a necessidade do ou formar ácido trifluoro per acético pode ser selecionado, por exemplo, a partir de quinonas, tais como benzoquinona, peróxidos tais como peróxido de hidrogênio, hipo halogenetos, tais como hipoclorito de sódio, ou um hidróxido de metal alcalino, tais como hidróxido de sódio, de preferência o oxidante é peróxido de hidrogênio. Em particular, descobriu-se que a oxidação de compostos da fórmula geral II pode ser realizada utilizando-se peróxido de hidrogênio como o único agente de oxidação, ou seja, sem outro agente de oxidação ser adicionado ao processo ou gerado *in situ* por meio da ação do peróxido de hidrogênio.

Por essa razão, de acordo com outro aspecto, a presente invenção proporciona um processo para a preparação

6/23

de um composto da fórmula geral I:

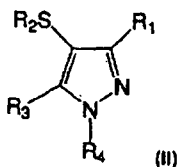


em que, R₁ representa hidrogênio, ciano, nitro, halogênio, ou acila;

5 R₂ representa alquila, alquenila, alquinila, alquila substituído por halogênio, alquenila substituído por halogênio, ou alquinila substituído por halogênio;

R₃ representa hidrogênio ou NR₆R₇, em que R₆ e R₇ cada um independentemente representam hidrogênio, al-
10 quila, alquenilalquila, alquinilalquila, formila, op-
cionalmente alcanóila substituído por halogênio, alco-
xicarbonila opcionalmente substituído por halogênio, ou
alcoximetilenoamino, halogênio, ou R₆ e R₇ em conjunto com
o átomo de N ao qual estão vinculados formam um heteroci-
15 clo; e

R₄ representa hidrogênio, alquila, arila, ou he-
teroarila;
sendo que o dito processo compreende a etapa de oxidar um
composto da fórmula geral II:



20

com peróxido de hidrogênio como o único oxidante.

Da forma que são utilizados neste contexto, os
grupos alquila de preferência são dotados de 1 até 20,
com maior preferência de 1 até 10, ainda com maior pre-

ferência de 1 até 6 átomos de carbono. Os grupos al-
quenila e alquenila de preferência são dotados de 2
até 20, com maior preferência a partir de 2 até 10,
ainda com maior preferência a partir de 2 até 6 átomos
5 de carbono. Os grupos alquila, alquenila e alquinila
podem ser de cadeia normal ou ramificada. Cada um po-
derá ser opcionalmente substituído. Os grupos acila
podem conter de 1 até 20, com maior preferência de 1
até 10, ainda com maior preferência de 1 até 6 átomos
10 de carbono, com os grupos acila C₁ até C₄ sendo especi-
almente preferidos. Os grupos heteroarila podem com-
preender um ou mais átomos de N, S ou O. De preferên-
cia, o grupo arila é fenila. Os grupos arila e hete-
roarila podem conter um ou mais substituintes. Os
15 substituintes que são adequados para os grupos opcio-
nalmente substituídos incluem os grupos halogênio, al-
quila e alcoxila. O halogênio constitui o substituinte que
é particularmente preferido.

Os compostos da fórmula geral I são pira-
20 zóis de sulfinila N-substituídos. R₁ nos compostos
da fórmula I pode ser hidrogênio, ciano, nitro, halo-
gênio, ou acila. Os compostos preferidos da fórmula
geral I são aqueles em que R₁ é ciano.

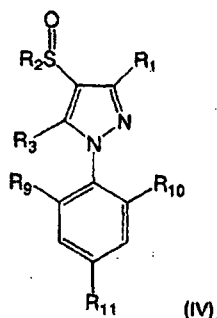
R₂ nos compostos da fórmula geral I representa
25 alquila, alquenila, alquenila, alquila substituído por ha-
logênio, alquenila substituído por halogênio, ou alquini-
la substituído por halogênio. Os compostos preferidos são
aqueles em que R₂ é C₁-C₄ alquila, C₂-C₄ alquenila, C₂-C₄
alquinila, alquila C₁-C₄ substituído por halogênio, C₂-
30 C₄ alquenila substituído por halogênio, ou C₂-C₄ al-
quinila substituído por halogênio, com maior prefe-
rência grupos alquila substituídos por halogênio. Os
compostos particularmente preferidos são aqueles em que

R₂ é um grupo metila substituído por halogênio, em particular trifluorometila .

R₃ nos compostos da fórmula geral I representa hidrogênio ou NR₆R₇, em que R₆ e R₇ cada um independentemente representa hidrogênio, alquila, alquenilalquila, alquinilalquila, formila, alcanóila opcionalmente substituído por halogênio, alcóxicarbonila opcionalmente substituído por halogênio, ou alcóximetileno amino, halogênio, ou R₆ e R₇ em conjunto com o átomo de N ao qual estão vinculados formam um heterociclo. Os compostos preferidos são aqueles em que R₃ é o grupo NR₆R₇, em que R₆ e R₇ cada um independentemente representa hidrogênio ou C₁-C₄ alquila. Os compostos particularmente preferidos são aqueles em que R₃ é NH₂.

R₄ nos compostos da fórmula geral I representa hidrogênio, ou uma metade de alquila, arila, ou heteroarila. De preferência, R₄ é um grupo arila, com maior preferência uma metade fenila opcionalmente substituído.

Em algumas concretizações preferidas, o composto da fórmula geral I é um composto em que R₄ é um grupo fenila substituído, que é um composto da fórmula IV:



em que R₁, R₂ e R₃ são tais como descritos anteriormente;

9/23

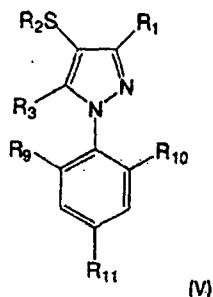
R_9 , R_{10} cada um independentemente representa halogênio; e

R_{11} representa alquila, alquenila, alquinila, alquila substituído por halogênio, alquenila substituído por halogênio, ou alquinila substituído por halogênio.

Nos compostos da fórmula IV, R_9 e R_{10} são de preferência os mesmos. Com maior preferência, R_9 e R_{10} representam cloro.

R_{11} nos compostos da fórmula IV de preferência representa C_1-C_6 alquila, C_2-C_6 alquenila, C_2-C_6 alquinila, C_1-C_6 alquila substituído por halogênio, C_2-C_6 alquenila substituído por halogênio, ou C_2-C_6 alquinila substituído por halogênio. Em um primeiro grupo de compostos preferidos, R_{11} representa um grupo alquila substituído por halogênio. Os compostos particularmente preferidos são aqueles em que R_{11} é um grupo metila substituído por halogênio, em particular trifluorometila. Em um segundo grupo de compostos preferidos, R_{11} representa um grupo C_1-C_6 alquila, com maior preferência um grupo C_1-C_4 alquila.

Daqui resulta que, de acordo com algumas concretizações preferidas, o composto da fórmula geral II é um composto da fórmula V:



em que, R_1 , R_2 , R_3 , R_9 , R_{10} e R_{11} são tais como descritos anteriormente.

10/23

Tal como observado anteriormente, o processo da presente invenção é conduzido sem a presença ou formação de ácido trifluoro acético (TFA). Os oxidantes para o uso no processo da presente invenção podem ser selecionados a partir de quinonas, tais como benzoquinona, peróxidos tais como peróxido de hidrogênio, hipo - halogenetos, tais como hipoclorito de sódio, ou um hidróxido de metal alcalino, tais como hidróxido de sódio. De preferência, o oxidante é peróxido de hidrogênio. Mais particularmente, de acordo com uma concretização preferida o processo da presente invenção é realizado em um meio que compreende somente um agente de oxidação, o qual é compreendido por peróxido de hidrogênio. O peróxido de hidrogênio pode ser usado na forma de uma solução aquosa concentrada, tais como aqueles que são encontradas disponíveis comercialmente.

A oxidação de compostos do tipo da fórmula geral II envolve várias dificuldades, por exemplo, a de que a molécula tem de ser estável sob as condições de oxidação, a oxidação deverá prosseguir para o nível desejado sem deixar materiais de partida significativos que não reagiram e a oxidação não deverá produzir um nível excessivo de derivado de sulfonila. Por essa razão, as condições de reação deverão ser selecionadas de forma a solucionar estas questões.

O processo da presente invenção pode ser realizado sob qualquer temperatura adequada para realizar a oxidação dos compostos da fórmula geral II para os compostos da fórmula geral I em rendimentos suficientemente altos. Vantajosamente, descobriu-se que o processo pode ser realizado sob uma temperatura mais baixa do que os processos da técnica anterior, ao mesmo tempo em que ainda consegue rendimentos aceitáveis Para

aplicação em uma escala comercial. A temperatura para a reação é selecionada de maneira a proporcionar cinética razoável para a oxidação sem decomposição do produto. Por essa razão, o processo pode ser realizado sob

5 uma temperatura na faixa de até 50°C, de preferência até 20°C, com maior preferência até 10°C, ainda com maior preferência até 8°C. O processo pode ser operado sob uma temperatura a partir de 0°C, com maior preferência pelo menos 2°C, ainda com maior preferência pelo

10 menos 5°C. É particularmente preferida uma temperatura na faixa que vai de 0°C até 10°C, com maior preferência de 5 até 8°C é particularmente preferida.

O processo pode ser realizado sob qualquer pressão adequada, em que se dá preferência à pressão

15 atmosférica.

De um modo geral, a invenção torna a manufatura comercial dos derivados de fenil pirazol tais como o importante inseticida 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil fenil)-4-trifluorometil sulfinil pirazol, um processo mais favorável e economicamente viável. Com particularidade, a presente invenção proporciona um método conveniente, simples e seguro para a preparação de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil fenil)-4-trifluorometil sulfinil pirazol utilizando-se produtos químicos que não corroem o

20 equipamento utilizado. Além disso, tal como observado, o método pode ser realizado sob baixas pressões (tais como a pressão atmosférica) e baixas temperaturas.

A reação de oxidação é realizada de preferência em um solvente adequado, em particular um ou mais solventes orgânicos. Um solvente particularmente preferido é o dicloreto de etileno. Outros solventes que são adequados incluem tetraidrofurano, alcoóis, tais

30

12/23

como etanol e metanol, água, alcanos substituídos por halogênio, tais como diclorometano e triclorometano, e nitrilas, tais como acetonitrila.

Surpreendentemente, ao contrário daquilo
5 ensinado na técnica anterior, descobriu-se que os compostos da fórmula geral II podem ser convertidos por meio de oxidação em compostos da fórmula geral I, na ausência de outros componentes comumente usados, em particular ácido trifluoro per acético. Em particu-
10 lar, descobriu-se que o peróxido de hidrogênio é um oxidante capaz de conseguir a conversão de compostos da fórmula geral II em compostos da fórmula geral I quando usados como o único agente de oxidação.

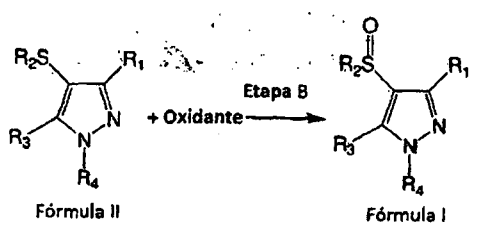
A quantidade do agente de oxidação usado é
15 suficiente para realizar ótima conversão do composto da fórmula geral II para o composto da fórmula geral I sem produzir quantidades significativas do subproduto derivado de sulfonila. O oxidante pode ser empregado em uma proporção de mol de oxidante por mol de composto
20 da fórmula geral II variável de 0,1 até 10, de preferência a partir de 0,5 até 5, com maior preferência de 1,1 até 1,7. Para o peróxido de hidrogênio como agente de oxidação, este situa-se de preferência na faixa que varia de 1,01 até 5,0 mol por mol do composto da fórmula geral
25 II, com maior preferência de 1,05 até 3,0, ainda com maior preferência de 1,1 até 1,7 mol, por mol do composto da fórmula II.

O peróxido de hidrogênio pode ser usado sob
qualquer concentração adequada no material de partida
30 na solução aquosa. A concentração preferida de peróxido de hidrogênio usada é de 30%, em peso, na forma de uma solução aquosa devido à disponibilidade comercial de tais soluções. Concentrações fora desta faixa

também podem ser usadas com ajustagens adequadas para a concentração de água.

A oxidação dos compostos da fórmula geral II para os compostos da fórmula geral I pode ser realizada na presença de um ou mais catalisadores, por exemplo, um catalisador que compreende um ácido orgânico, tais como ácido trifluoroacético ou ácido acético, um ácido inorgânico, tais como ácido clorídrico, um sulfonato de metal, tal como tris(trifluorometanossulfonato) de escândio, um tungstato de metal, tal como tungstato de sódio, ou as suas misturas, tais como uma mistura de tungstato de sódio e ácido clorídrico.

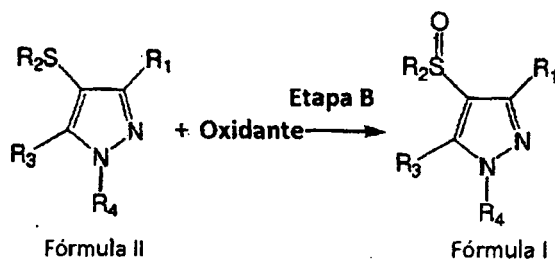
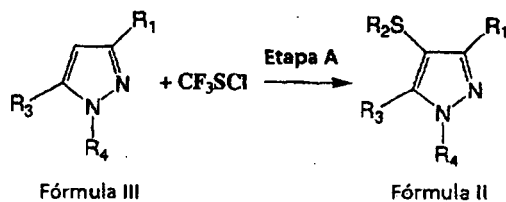
De acordo com um aspecto da invenção, proporciona-se um processo para a preparação de um composto da fórmula geral I, que compreende a etapa B de fazer reagir um oxidante com um composto da fórmula geral II em um meio que compreende substancialmente nenhum ácido trifluoro per acético para produzir um composto da fórmula I, acordo com o esquema de reação exposto em seguida:



O oxidante é com maior preferência peróxido de hidrogênio.

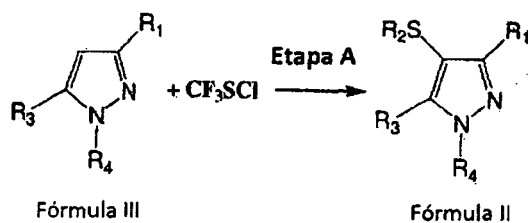
De acordo com outro aspecto da invenção, proporciona-se um processo para a preparação de um composto da fórmula geral I, que compreende a etapa A de fazer reagir CF₃SCl com um composto da fórmula geral III para produzir um composto da fórmula geral II, e a eta-

pa B de fazer reagir um oxidante com o composto da fórmula geral II em um meio que compreende substancialmente nenhum ácido trifluoro per acético para produzir um composto da fórmula geral I, de acordo com o esquema de reação exposto em seguida:



No composto da fórmula geral III, R₁, R₂ e R₃ são tais como definidos anteriormente.

De acordo com outro aspecto da invenção, proporciona-se igualmente um processo para a preparação de um composto da fórmula geral II, o qual compreende a etapa A:



5

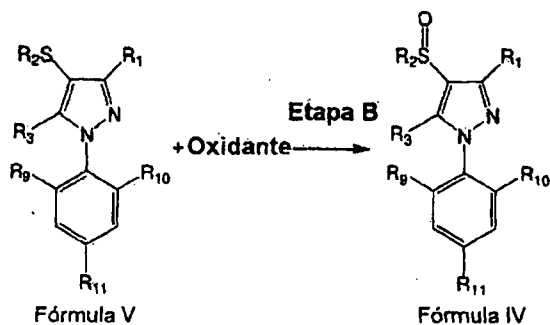
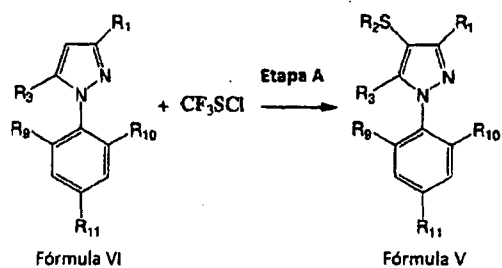


10

15

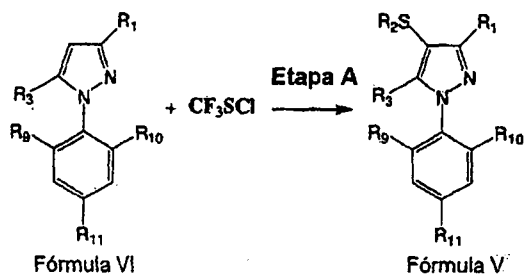
cordo com o esquema de reação exposto em seguida:

8/0



No composto da fórmula geral VI, R_1 , R_2 , R_3 , R_9 , R_{10} e R_{11} são tais como definidos anteriormente.

5 De acordo com outro aspecto da invenção, Proporciona-se igualmente um processo para a preparação de um composto da fórmula V, o qual compreende a etapa A:



10 Tal como observado anteriormente, o oxidante no processo da presente invenção pode ser selecionado a partir de quinonas tais como benzoquinona, peróxidos

tais como peróxido de hidrogênio, hipo halogenetos, tais como hipoclorito de sódio, ou um hidróxido de metal alcalino, tais como hidróxido de sódio, de preferência o oxidante é peróxido de hidrogênio. De acordo com algumas concretizações preferidas, o peróxido de hidrogênio é usado como o oxidante exclusivo.

De preferência, as etapas do processo da presente invenção são realizadas sob uma temperatura nas faixas descritas anteriormente. Em particular, de 0 até 50°C, com maior preferência na faixa de 0 até 10°C, com maior preferência na faixa de 5 até 8°C. As etapas A e B podem ser realizadas sob a mesma ou sob diferentes temperaturas. Desta forma, de acordo com uma concretização, a etapa A do processo é realizada sob uma temperatura situada na faixa de 0 até 50°C, de preferência na faixa de 10 até 30°C, com maior preferência na faixa de 15-25°C. De acordo com outra concretização, a etapa B do processo é realizada sob uma temperatura situada na faixa de 0 até 50°C, de preferência na faixa de 0 até 10°C, com maior preferência na faixa de 5 até 8°C.

Tal como observado, as etapas do processo da presente invenção podem ser realizadas sob uma pressão mais baixa, de preferência sob pressão atmosférica. Novamente, as etapas A e B podem ser realizadas sob a mesma ou sob diferentes pressões. De acordo com uma concretização, a etapa A do processo é realizada sob pressão atmosférica. De acordo com outra concretização, a etapa B do processo é realizada sob pressão atmosférica.

De preferência, as etapas do processo da presente invenção são realizadas no meio que compreende solvente orgânico. O solvente usado nas etapas A e B pode ser o mesmo ou diferente. De acordo com uma concretização, a etapa A do processo é realizada no meio

que compreende um solvente orgânico, de preferência diclorometano. De acordo com outra concretização, a etapa B do processo é realizada no meio que compreende um solvente orgânico, de preferência dicloreto de etileno.

5 De acordo com um aspecto da invenção, o processo é realizado em um meio que compreende substancialmente nenhum ácido trifluoro per acético. De acordo com algumas concretizações, a etapa A do processo da presente invenção é realizada em um meio que compreende
10 substancialmente nenhum ácido trifluoro per acético. De acordo com outras concretizações, a etapa B do processo da presente invenção é realizada em um meio que compreende substancialmente nenhum ácido trifluoro per acético.

De acordo com outro aspecto da invenção, o
15 processo é realizado sem a formação de HF. De acordo com algumas concretizações, a etapa A do processo da presente invenção é realizada sem a formação de HF. De acordo com outras concretizações, a etapa B do processo da presente invenção é realizada sem formação de HF.

20 Tal como foi observado anteriormente, a etapa B do processo pode ser realizada com a relação molar do oxidante (tal como peróxido de hidrogênio) para o composto da fórmula geral II de 0,1 até 10, de preferência a partir de 0,5 até 5, com maior preferência desde
25 1,1 até 1,7.

No processo, a etapa A pode ser realizada com a relação molar do composto da fórmula geral III para o CF_3SCl variando de 0,1 até 10, de preferência de 0,5 até 5, com maior preferência de 0,8 até 1,5.

30 Tal como observado anteriormente, a etapa B do esquema do processo pode ser realizada utilizando-se um ou mais catalisadores. A etapa A do esquema do processo pode empregar um catalisador. Entretanto, con-

venientemente a etapa A do processo poderá ser realizada sem o uso de catalisador para a reação.

Serão descritas em seguida concretizações da presente invenção por meio dos exemplos seguintes para propósitos meramente ilustrativos.

Exemplo 1

Preparação de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometiltio pirazol

Adicionam-se 360 kg (1,12 kmol) de 5-Amino-1-[2,6-dicloro-4-(trifluoro metil)fenil]-1H-pirazol-3-carbonitrila diluídos com 300 kg de diclorometano a um reator de gás/líquido de agitador múltiplo de 1000 L (MSGI) e a massa toda é submetida a agitação em conjunto com refrigeração constante até a temperatura da mistura ser inferior a 10°C. Depois disso, introduz-se dentro da massa de reação 155 kg (1,14 k mol) de gás de cloreto de trifluorometano sulfenil durante um período de 12 horas sob uma temperatura variável de 18 até 20°C, com a velocidade de alimentação controlada utilizando-se uma balança de pesagem. O excesso de gás de cloreto de trifluorometano sulfenil que não reagiu é depurado e absorvido utilizando-se diclorometano gelado, seguido por depuração com solução de hidróxido de sódio.

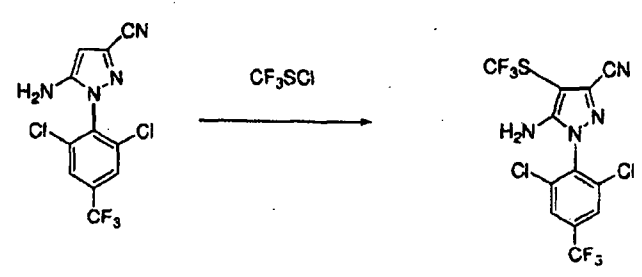
Depois de a reação ser concluída, tal como indicado pelo desaparecimento do intermediário pirazol utilizando-se análise de HPLC, deixou-se a massa de reação aquecer lentamente para a temperatura ambiente com agitação durante um adicional de 2 horas para assegurar a conclusão da reação e remoção do excesso de cloreto de trifluorometano sulfenil.

A massa de reação resultante é lavada com 2 X 200 litros de água DM com agitação durante 40 até 60

minutos para cada lavagem, e finalmente deixada assentar durante 30 até 45 minutos até ser obtida uma separação distinta de duas camadas. Depois disso, a camada de água inferior é separada e a camada orgânica remanescente é lavada novamente com 200 litros de solução de hidróxido de sódio a 5%. Repete-se esta lavagem se requerido para a obtenção de um pH de 7,00. Depois disso, o líquido orgânico é submetido a secagem por meio de passagem e percolação sobre cloreto de cálcio anídrico.

Depois disso, o diclorometano solvente é removido por meio de destilação e o resíduo é refrigerado lentamente para 0°C e mantido durante 3 até 5 horas com agitação lenta para completar a precipitação. A massa precipitada é filtrada e centrifugada para isolar uma torta úmida, a qual é lavada várias vezes com lotes de 20,0 kg de diclorometano. A torta resultante é submetida a secagem durante 6 a 8 horas sob 100 até 105°C em UM EVAPORADOR ROTATIVO A VÁCUO para proporcionar 300 até 310,00 kg de sólido branco/castanho. Este produto intermediário é 5-amino-1-(2, 6-dicloro-4-(trifluorometil) fenil)-4-(trifluorometiltio)-1H-pirazol-3-carbonitrila, dotado de um ponto de fusão de 170-171°C. O rendimento desta reação de etapa é de aproximadamente 65-68% com base em pirazol.

A reação encontra-s e ilustrada esquematicamente em seguida.



Exemplo 2

Preparação de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometil sulfinil pirazol bruto

5 Adicionam-se 1250 kg de dicloreto de etileno e 300 kg (0,71 kmol) de 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-(trifluorometil) fenil)-4-(trifluoro metiltio)-1H-pirazol-3-carbonitrila a um reator MSGI de 2000 L e a massa é submetida a agitação até ocorrer a

10 dissolução completa do intermediário sólido e resultar em uma solução límpida. A solução resultante é refrigerada para uma temperatura situada entre de 2 até 5°C e adicionam-se em pequenos lotes 20 kg de uma mistura de catalisador que consiste de 10 kg de tungstato de

15 sódio e 10 kg de ácido clorídrico (30% em peso). A cor da massa de reação é uma solução transparente vermelha/amarela depois de concluída a mistura do catalisador.

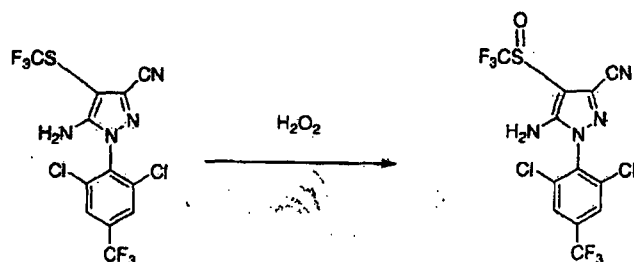
 Depois disso, diluem-se 150 kg de peróxido de hidrogênio a 30% e adicionam-se durante um periodo de

20 10 a 12 horas, enquanto se mantém a temperatura de reação na faixa de 5 até 8°C. Depois da adição da solução de peróxido de hidrogênio, a massa de reação é ainda mantida sob a mesma temperatura sob agitação durante um periodo adicional de 10 horas. O excesso de peróxido

25 de hidrogênio é então neutralizado por meio de lavagem com uma solução diluída de bicarbonato de sódio (aq) a 5%.

A solução é submetida a agitação a 1 até 2°C até ser concluída a precipitação e a massa é filtrada para isolar uma torta úmida, a qual é lavada repetidas vezes com cloreto de etileno para remover os compostos orgânicos que não reagiram e outras impurezas. A torta é submetida a secagem durante 6 até 8 horas sob 100 até 105°C para remover qualquer umidade e compostos de baixa volatilidade para proporcionar 285 até 290 kg de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil fenil)-4-trifluorometil sulfinil pirazóis brutos, dotados de uma pureza aproximada de 90 até 92,50%. O rendimento desta reação da etapa está situada em uma média entre 84,50 até 86,50%.

A reação química encontra-se ilustrada em seguida.



Exemplo 3

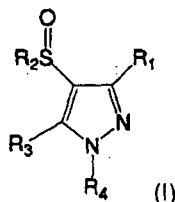
Purificação de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-4-trifluorometil sulfinil pirazóis brutos Técnicas

Adicionam-se 570 Kg de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil fenil)-4-trifluorometil sulfinil pirazol bruto a uma mistura de 640 kg de diclorometano e 160 kg de etanoato de butila em um reator de aço inoxidável de 1500 litros, equipado com um permutador de

calor de aço inoxidável de 30,0 m². A mistura é submetida a agitação e deixa-se aquecer a mesma lentamente até de 40 a 50°C. A mistura é mantida sob esta temperatura durante 2 até 3 horas e então a massa é refrigerada para a temperatura ambiente. A massa precipitada é filtrada por meio de centrifugação em conjunto com repetidas lavagens com frações de 50 kg de diclorometano. A torta lavada é submetida a secagem durante um período de 4 até 6 horas em um secador a vácuo rotativo para proporcionar de 495 até 505 Kg de 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil fenil)-4-trifluorometil sulfinil pirazol puro TG dotado de uma pureza variável em de 97,00 até 98,50% quando confirmado por análise de HPLC.

REIVINDICAÇÕES

1 - Processo para a preparação de um composto da fórmula geral I:



5 em que, R₁ representa hidrogênio, ciano, nitro, halogênio, ou acila;

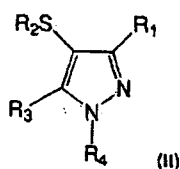
R₂ representa alquila, alquenila, alquenila, alquila substituído por halogênio, alquenila substituído por halogênio, ou alquenila substituído por halogênio;

10 R₃ representa hidrogênio ou NR₆R₇ em que R₆ e R₇ cada um independentemente representa hidrogênio, alquila, alquênialquila, alquênialquila, formila, alcancóila opcionalmente substituído por halogênio, alcóxicarbónila opcionalmente substituído por halogênio, ou al-

15 coximetilenoamino, halogênio, ou R₆ e R₇ em conjunto com o átomo de N vinculado forma um heterociclo; e

R₄ representa hidrogênio, alquila, arila, ou heteroarila;

o dito processo compreendendo a etapa de oxidar
20 um composto da fórmula geral II:



com um oxidante na ausência de ácido trifluoro per acético.

2 - Processo, de acordo com a reivindicação 1, em que R₁ é ciano.

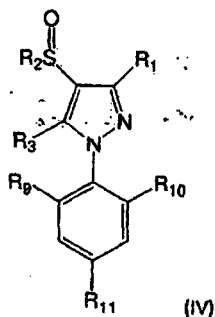
3 - Processo, de acordo com as reivindicações 1 ou 2, em que R_2 é C_1 a C_4 alquila, C_2 a C_4 alquenila, C_2 a C_4 alquenila, C_1 a C_4 alquila substituído por halogênio, C_2 a C_4 alquenila substituído por halogênio, ou C_2 a C_4 alquenila substituído por halogênio.

4 - Processo, de acordo com a reivindicação 3, em que R_2 é trifluorometila.

5 - Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R_3 é NR_6R_7 e R_6 e R_7 cada um independentemente representa hidrogênio ou C_1 a C_4 alquila.

6 - Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R_4 é uma metade fenila opcionalmente substituído.

7 - Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o composto da fórmula geral I é um composto da fórmula IV:

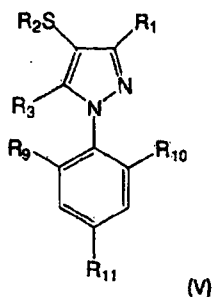


em que R_9 , R_{10} cada um independentemente representa halogênio; e

R_{11} representa alquila, alquenila, alquenila, alquila substituído por halogênio, alquenila substituído por halogênio, ou alquenila substituído por halogênio, de preferência C_1 a C_6 alquila, C_2 a C_6 alqueni-

la, C₂ a C₆ alquenila, C₁ a C₆ alquila substituído por halogênio, C₂ a C₆ alquenila substituído por halogênio, ou C₂ a C₆ alquenila substituído por halogênio;

e o composto da fórmula II é um composto da fórmula V:



8 - Processo, de acordo com a reivindicação 7, em que R₉ e R₁₀ são os dois cloro.

9 - Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 ou 8, em que R₁₁ é trifluorometila ou C₁ a C₆ alquila.

10 - Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, em que o composto da fórmula IV é 5-amino-3-ciano-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil fenil)-4-trifluorometil sulfinil pirazol.

11 - Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o processo é realizado sob uma temperatura na faixa de 0 até 10°C.

12 - Processo, de acordo com a reivindicação 11, em que a temperatura situa-se na faixa de 5 até 8°C.

13 - Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a oxidação é realizada na presença de um solvente orgânico.

14 - Processo, de acordo com a reivindicação 13, em que o solvente orgânico compreende dicloreto de etileno.

91

15 - Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o oxidante compreende uma quinona, um peróxido, um hipo halogeneto, ou um hidróxido de metal alcalino.

5 16 - Processo, de acordo com a reivindicação 15, em que o oxidante compreende peróxido de hidrogênio.

17 - Processo, de acordo com a reivindicação 16, em que o peróxido de hidrogênio é o único oxidante.

10 18 - Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a relação molar de oxidante para o composto da fórmula geral II varia de 0,1 até 10.

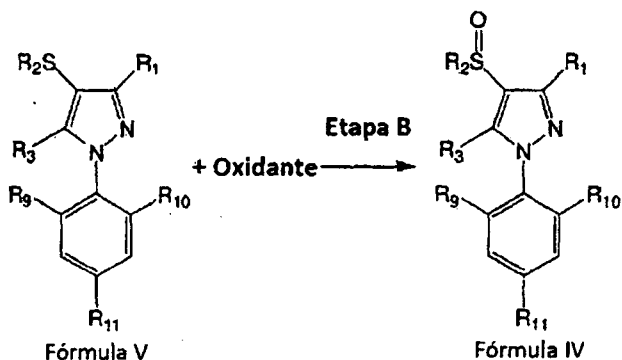
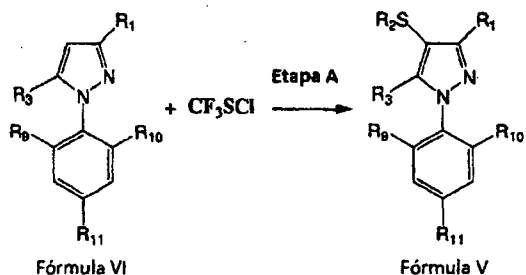
15 19 - Processo, de acordo com a reivindicação 18, em que a relação molar de oxidante para o composto da fórmula geral II varia desde 0,5 até 5.

20 20 - Processo, de acordo com a reivindicação 19, em que a relação molar de oxidante para o composto da fórmula geral II varia desde 1,1 até 1,7.

20 21 - Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que a oxidação é realizada na presença de catalisador.

22 - Processo, de acordo com a reivindicação 21, em que o catalisador compreende tungstato de sódio e ácido clorídrico.

25 23 - Processo para a preparação de um composto da fórmula IV, que compreende a etapa A de fazer reagir CF_3SCl com um composto da fórmula VI para produzir um composto da fórmula V; e a etapa B de fazer reagir um oxidante com um composto da fórmula V em um
30 meio que compreende substancialmente nenhum ácido trifluoro per acético para produzir um composto da fórmula IV, de acordo com o esquema de reação seguinte:



em que, R_1 representa hidrogênio, ciano, nitro, halogênio, ou acila;

5 R_2 representa trifluorometila;

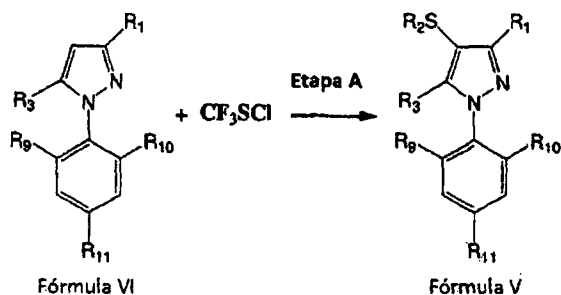
R_3 representa hidrogênio ou NR_6R_7 em que cada um R_6 e R_7 independentemente representa hidrogênio, alquila, alquenilalquila, alquinilalquila, formila, alcanóila opcionalmente substituído por halogênio, Alcoxycarbonila opcionalmente substituído por halogênio, ou alcoximetileno amino, halogênio, ou R_6 e R_7 em conjunto com o átomo N ao qual estão vinculados formam um heterociclo;

15 R_9 , R_{10} cada um independentemente representa um halogênio; e

R_{11} representa alquila, alquenila, alquinila, alquila substituído por halogênio, alquenila substituí-

do por halogênio, ou alquinila substituído por halogênio.

24- processo para a preparação de um composto da fórmula V, que compreende a etapa A:

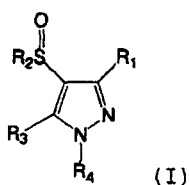


- 5 em que, R_1 representa hidrogênio, ciano, nitro, halogênio, ou acila tais como C_1-C_4 acila;
- R_2 representa trifluorometila;
- R_3 representa hidrogênio ou NR_6R_7 , em que cada um R_6 e R_7 independentemente representa hidrogênio, al-
- 10 quila, alquenilalquila, alquinilalquila, formila, al-
- canoila opcionalmente substituído por halogênio, al-
- coxicarbonila opcionalmente substituído por halogê-
- nio, ou alcoximetileno amino, halogênio, ou R_6 e R_7 em
- conjunto com o átomo N aos quais estão vinculados for-
- 15 mam um heterociclo;
- cada um R_9 , R_{10} independentemente representa um
- halogênio; e
- R_{11} representa alquila, alquenila, alquinila,
- alquila substituído por halogênio, alquenila substituí-
- 20 do por halogênio, ou alquinila substituído por halogênio.

RESUMO

**PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE PIRAZOL
N-SUBSTITUÍDOS**

Proporciona-se um processo para a preparação de um
5 composto da fórmula geral I:



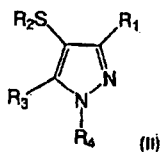
em que R₁ representa hidrogênio, ciano, nitro, halogênio ou acila;

R₂ representa alquila, alquenila, alquila substituído
por halogênio, alquenila substituído por halogênio, ou alquinila
10 substituído por halogênio;

R₃ representa hidrogênio ou NR₆R₇, em que cada um R₆ e R₇
independentemente representa hidrogênio, alquila, alquenilalquila,
alquinilalquila, formila, alcanóila opcionalmente substituído por
halogênio, alcóxicarbonila opcionalmente substituído por halogê-
15 nio, ou alcóximetilenoamino, halogênio, ou R₆ e R₇, em conjunto com
o átomo de N ao qual estão vinculados formam um heterociclo; e

R₄ representa hidrogênio, alquila, arila, ou heteroarila;

o processo compreendendo a etapa de oxidação de um com-
20 posto da fórmula geral II:



com um oxidante na ausência de ácido trifluoro per acético. O per-
róxido de hidrogênio é um oxidante particularmente preferido e
pode ser usado como o único oxidante no processo.

95

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/CN2012/081295

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION,
OBTENTION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

UNITALEN ATTORNEYS AT LAW
7th Floor, Scitech Place
No.22, Jian Guo Men Wai Ave., Chao Yang District
Beijing 100004
CHINE

Date of mailing (day/month/year) 01 February 2013 (01.02.2013)	
Applicant's or agent's file reference OP120495	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/CN2012/081295	International filing date (day/month/year) 12 September 2012 (12.09.2012)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 14 September 2011 (14.09.2011)
Applicant ROTAM AGROCHEM INTERNATIONAL COMPANY LIMITED et al	

The applicant is hereby notified of the date of receipt (or of obtaining by the International Bureau) of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to the date of receipt, **the priority document concerned was submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis)**. This Form replaces any previously issued notification concerning submission, transmittal or obtaining of priority documents.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
14 September 2011 (14.09.2011)	PI1104747-0	BR	29 January 2013 (29.01.2013)

The letters "NR" denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis). Where the applicant has failed to either submit, request to prepare and transmit, or to request the International Bureau to obtain the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

An asterisk "*" next to a date of receipt, denotes a priority document submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a); the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b) or the request to the International Bureau to obtain the priority document was made after the applicable time limit under Rule 17.1(b-bis)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Lingfei Bai e-mail pt02.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 02
Facsimile No. +41 22 338 89 65	

96

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 130507

Bogotá D.C., Diciembre 17 de 2013 - 14:27:22

RECIBIDO DE : POSSE HERRERA & RUIZ S.A.

NI 830.022.196

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	599246362	17/12/2013	9.209.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	500.000.00	500.000.00
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN		\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

Patente

procedimento de recepção

1000-1
SUPERINT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-295344- -00000-0000

Fecha: 2013-12-18 14:51:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 97

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Dicembre 17 de 2013 - 14:27:23

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

97

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 130509

Bogotá D.C., Diciembre 17 de 2013 - 14:27:22

RECIBIDO DE : POSSE HERRERA & RUIZ S.A.

NI 830.022.196

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	599246362	17/12/2013	9.209.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
14	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	420.000.00
				\$420.000.00

SON: ~~**CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**~~

Responsable

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Reivindicacion

Proced de preparacion de comp. ---

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-295344- -00000-0000

Fecha: 2013-12-18 14:51:44	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 97

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Diciembre 17 de 2013 - 14:27:24

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-295344-00000-0000

Fecha: 2013-12-18 14:51:44
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 97

PI02-F08 (2009-11-18)