

## **PROCESO PARA LA PREPARACION DE ANTRANILAMIDAS INSECTICIDAS**

### **Campo de la invención**

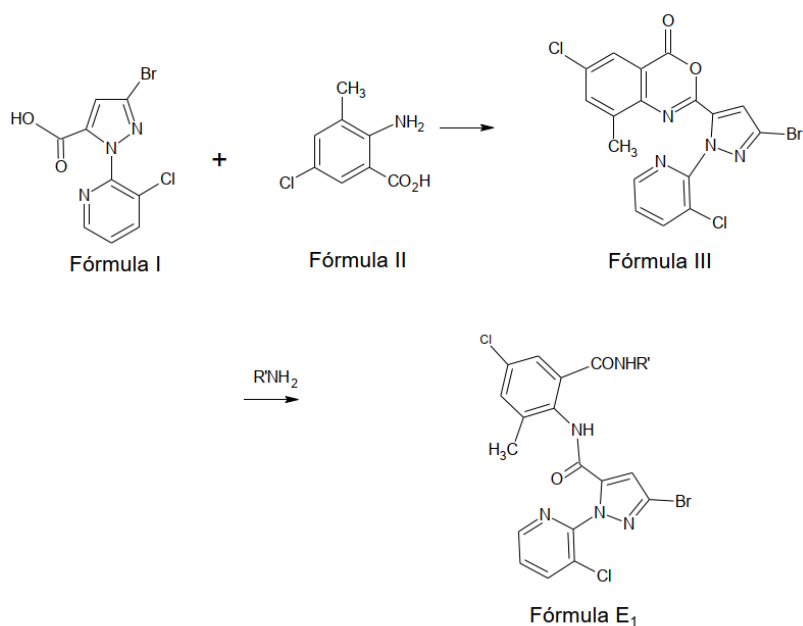
La presente invención se refiere a un proceso en un recipiente práctico para la preparación de antranilamidas insecticidas.

### **Antecedentes de la invención**

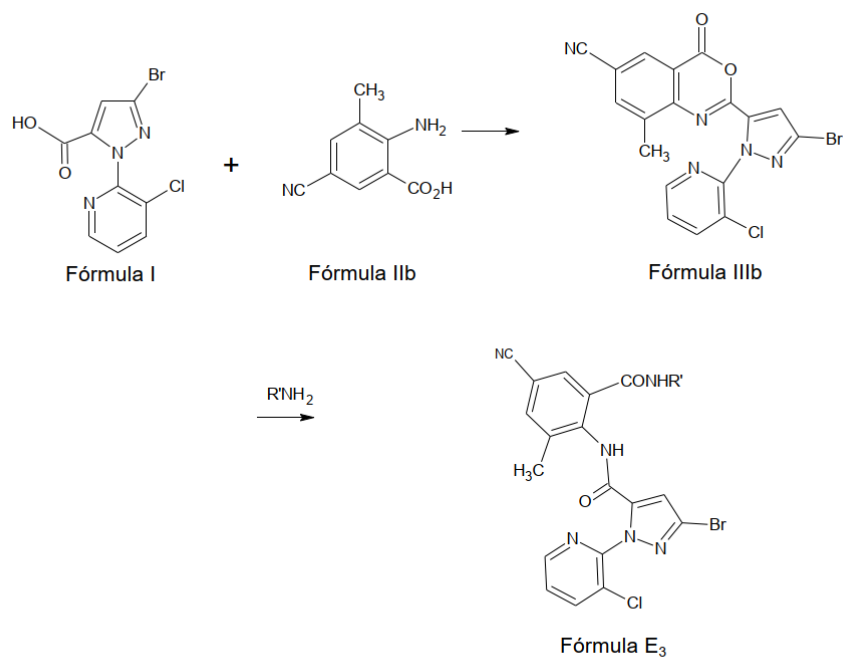
Las antranilamidas son una nueva clase de compuestos con una actividad insecticida extremadamente potente. Estos compuestos aromáticos que contienen nitrógeno actúan selectivamente sobre los receptores de la rianodina diana que forman canales de iones de calcio que son responsables de la función muscular en los insectos.

Los ejemplos de antranilamidas insecticidas son ciantraniliprol, clorantraniliprol, ciclaniliprol, tetraclorantraniliprol y tetraniliprol. El **clorantraniliprol** es un activador altamente potente y selectivo del receptor de la rianodina de insectos con una actividad excepcional en una amplia gama de lepidópteros. Este controla una amplia gama de plagas masticadoras (principalmente, lepidópteros, pero también algunas especies de coleópteros, dípteros e isópteros) en una amplia gama de cultivos, incluyendo frutas, hortalizas, vides, algodón, caña de azúcar, arroz y pasto.

El documento US7232836 divulga la preparación de clorantraniliprol (E<sub>1</sub>, Esquema 1) y el documento US7247647 divulga la preparación de ciantraniliprol (E<sub>3</sub>, Esquema 2).



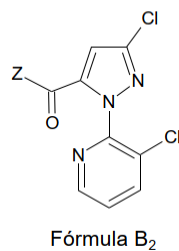
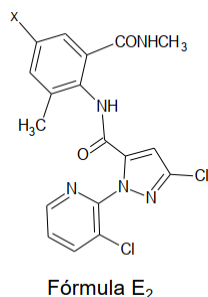
**Esquema 1**



**Esquema 2**

El documento US8217179 divulga un proceso para la preparación de antranilamidas. Los inventores de la presente invención observaron que las reacciones se llevan a cabo en disolventes peligrosos, tales como benceno y tolueno, y usando grandes volúmenes de disolvente.

Se ha observado que la preparación de antranilamidas mediante procesos conocidos conduce a la formación de un compuesto no deseado de la Fórmula E<sub>2</sub>, en donde X es cloro o -CN. Se ha observado, además, que la formación de un compuesto de la Fórmula B<sub>2</sub> (en donde Z es -OH o cloro) en las etapas previas de la síntesis conduce a la formación de un compuesto de la Fórmula E<sub>2</sub>. La presencia del compuesto de la Fórmula E<sub>2</sub> y/o el compuesto de la Fórmula B<sub>2</sub> conduce a un producto final de mala calidad que no cumple los requisitos reglamentarios. Debido a la similitud estructural de los compuestos deseados de la Fórmula E<sub>1</sub>/E<sub>3</sub> con los compuestos de la Fórmula E<sub>2</sub>, resulta muy difícil separar esos compuestos.



Todavía existe la necesidad de un proceso de producción mejorado y rentable de los compuestos de antranilamida que supere los inconvenientes mencionados anteriormente. Los inventores de la presente invención observaron que llevar a cabo las reacciones en un recipiente usando un sistema de disolvente específico que minimiza las reacciones secundarias reduce la contaminación medioambiental y aumenta la eficiencia del proceso.

### Objetos de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un proceso en un recipiente para la preparación de compuestos de antranilamida.

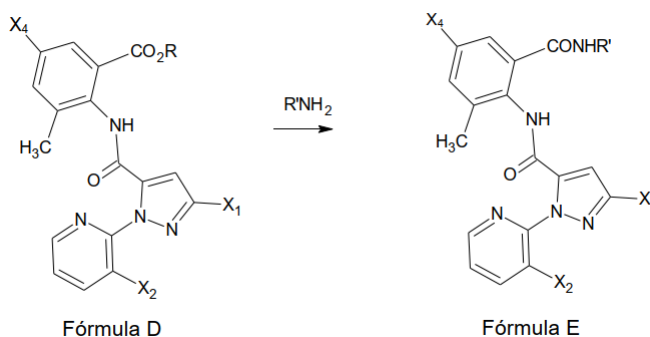
Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso en un recipiente práctico para la preparación de compuestos de antranilamida libres de determinadas impurezas.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un proceso rentable y

respetuoso con el medio ambiente para la preparación de clorantraniliprol libre de determinadas impurezas.

### Sumario de la invención

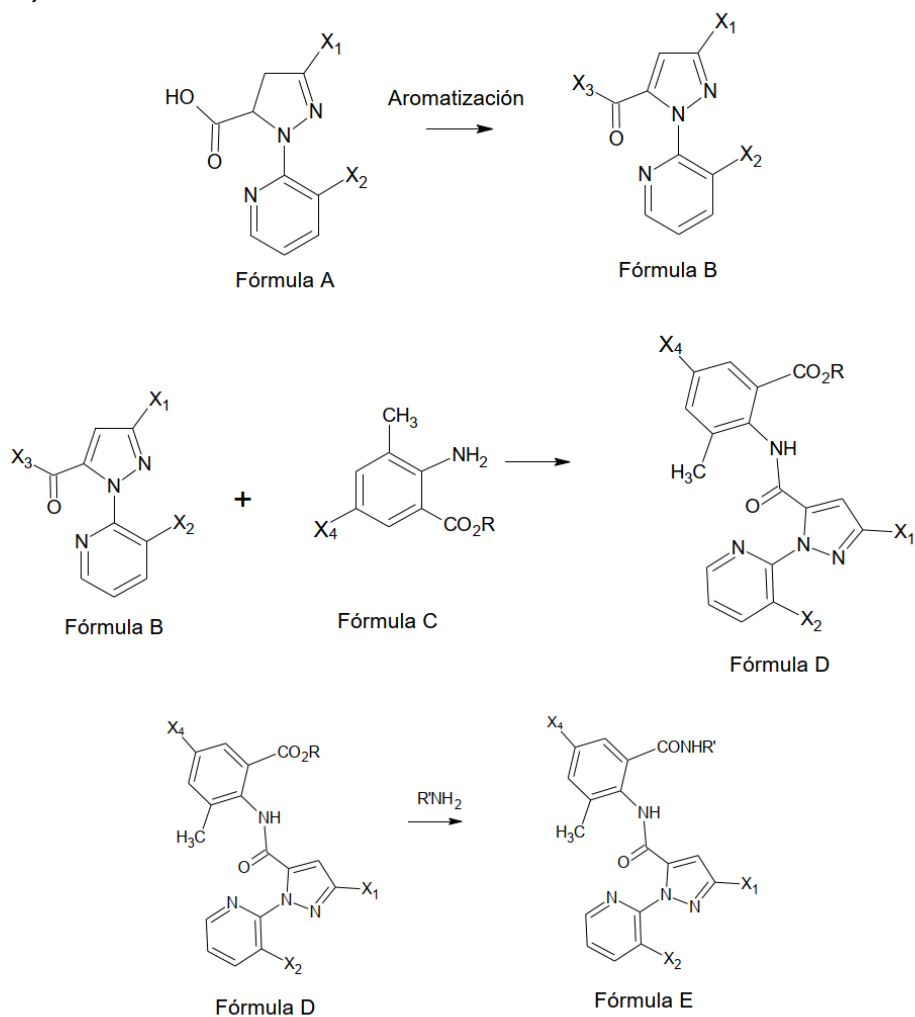
En un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de antranilamida de la Fórmula E que comprende hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula D con  $R'NH_2$ , en donde  $R'$  = un grupo alquilo inferior o cicloalquilo para formar el compuesto de antranilamida de la Fórmula E; en donde la reacción se lleva a cabo en un disolvente de hidrocarburo halogenado (Esquema 3).



En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso en un recipiente para la preparación de un compuesto de antranilamida de la Fórmula E que comprende las etapas de:

- i) someter un compuesto de la Fórmula A (ácido 3-halo-1-(3-halo-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxílico) a aromatización con pirazolina usando un agente halogenante para formar un compuesto de la Fórmula B (haluro de 3-halo-1-(3-halo-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carbonilo), en donde  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son halógenos que son iguales o diferentes;
- ii) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula B con un compuesto de la Fórmula C, en donde  $X_4$  = halógeno o -CN y  $R$  = un grupo alquilo inferior para formar un compuesto de la Fórmula D y

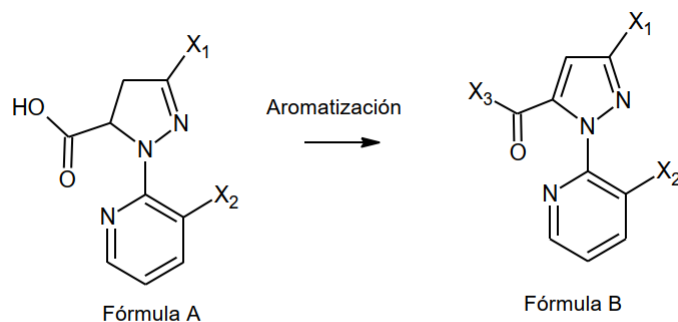
iii) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula D con un compuesto de la Fórmula  $R'NH_2$ , en donde  $R'$  = un grupo alquilo inferior o cicloalquilo para formar el compuesto de la Fórmula E en donde el proceso se lleva a cabo en un disolvente de hidrocarburo halogenado (Esquema 3).



**Esquema 3**

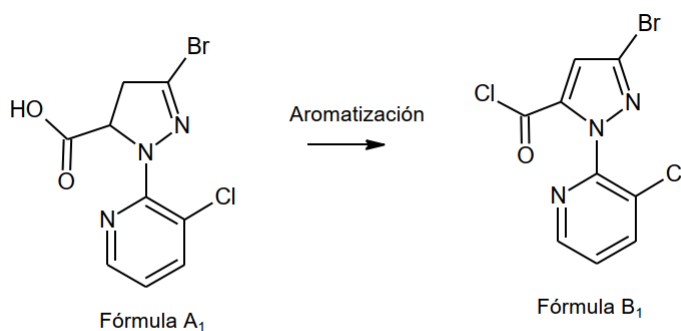
En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula B (haluro de 3-halo-1-(3-halo-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carbonilo), comprendiendo dicho proceso someter un compuesto de la Fórmula A (ácido 3-halo-1-(3-halo-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-

pirazol-5-carboxílico) a aromatización con pirazolina usando un agente halogenante en un disolvente de hidrocarburo halogenado, en donde  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son halógenos que son iguales o diferentes (Esquema 4).



**Esquema 4**

La presente invención proporciona, además, un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula  $B_1$  (cloruro de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo), comprendiendo dicho proceso someter un compuesto de la Fórmula  $A_1$  (ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxílico) a aromatización con pirazolina usando un agente halogenante en un disolvente de hidrocarburo halogenado (Esquema 5).



**Esquema 5**

En otro aspecto, la presente invención proporciona clorantraniliprol sustancialmente libre de un compuesto de la Fórmula  $E_2$ , en donde X es -Cl.

En otro aspecto, la presente invención proporciona ciantraniliprol sustancialmente libre de un compuesto de la Fórmula  $E_2$ , en donde X es -CN.

Un compuesto de la Fórmula B<sub>1</sub> que está sustancialmente libre de un compuesto de la Fórmula B<sub>2</sub>, en donde Z es -OH o cloro.

### **Breve descripción de los dibujos**

#### **La Figura 1 representa**

un cromatograma de cloruro de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo preparado usando un disolvente de hidrocarburo halogenado.

La Figura 2 representa un cromatograma de clorantraniliprol preparado usando un disolvente de hidrocarburo halogenado.

La Figura 3 representa un cromatograma de cloruro de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo preparado usando un disolvente de tolueno.

### **Descripción detallada**

Aquellos expertos en la materia serán conscientes de que la invención descrita en el presente documento está sujeta a variaciones y modificaciones distintas de aquellas descritas específicamente. Se ha de entender que la invención descrita en el presente documento incluye la totalidad de tales variaciones y modificaciones. La invención también incluye la totalidad de tales etapas, características y métodos a los que se ha hecho referencia o que se han indicado en la presente memoria descriptiva, individual o colectivamente, y todas y cada una de las combinaciones de dos cualesquiera o más de dichas etapas o características.

Definiciones:

Por comodidad, antes de una descripción adicional de la presente invención, determinados términos y expresiones empleadas en la memoria descriptiva y los Ejemplos se describen en el presente documento. Estas definiciones se deben leer a la luz del resto de la divulgación y entender por parte de una persona experta en la materia. A menos que se defina de otro modo, todos los términos y las expresiones técnicas y científicas que se usan en el presente documento tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por una persona experta habitual

en la materia. Los términos y las expresiones que se usan a lo largo de la presente memoria descriptiva se definen de la siguiente manera, a menos que se limite de otro modo en los casos específicos.

Los términos y las expresiones que se usan en el presente documento se definen de la siguiente manera.

Tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, las formas en singular "un", "una" y "el/la" incluyen referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

La presente divulgación no se ha de limitar en cuanto al alcance por las realizaciones específicas descritas en el presente documento, que solo están destinadas para fines de ejemplificación.

Tal como se usa en el presente documento en este contexto, la expresión "sustancialmente libre" se entenderá en el sentido del 20 % o menos, el 10 % o menos, el 5 % o menos, el 2 % o menos, o el 1 % o menos o el 0,5 % o menos de cualquier impureza conocida o desconocida, tal como se mide, por ejemplo, mediante HPLC.

El término "pureza" significa la pureza tal como se determina mediante HPLC ("cromatografía líquida a alta presión").

El término "aproximadamente" se interpretará en el sentido de "de manera aproximada" o "de manera razonable cercano a" y cualquier variación estadísticamente insignificante del mismo.

Tal como se usa en el presente documento, las expresiones "que comprende/comprenden", "que incluye/incluyen", "que tiene/tienen", "que contiene/contienen", "que implica/implican" y similares se han de entender como que son abiertas, es decir, en el sentido de incluyendo, pero sin limitación.

Los términos "preferido/a" y "preferentemente" se refieren a realizaciones de la invención que pueden proporcionar determinados beneficios, en determinadas

circunstancias. En una realización, los aspectos y las realizaciones descritas en el presente documento también se interpretarán en el sentido de reemplazar la expresión "que comprende/comprenden" por "que consiste/consisten en", o por "que consiste/consisten esencialmente en" o por "que consiste/consisten sustancialmente en".

Tal como se usa en el presente documento, la expresión 'alquilo inferior' se refiere a "alquilo ( $C_1$ - $C_6$ )", que se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal o ramificada. Un alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tiene seis o menos átomos de carbono en su cadena principal, por ejemplo,  $C_1$ - $C_6$  en la cadena lineal y  $C_3$ - $C_6$  en la cadena ramificada. Tal como se usa en el presente documento, el término alquilo ( $C_1$ - $C_6$ ) se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, isopentilo, 2-metilbutilo y 3-metilbutilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "halógeno" se refiere a cloro, flúor, bromo o yodo.

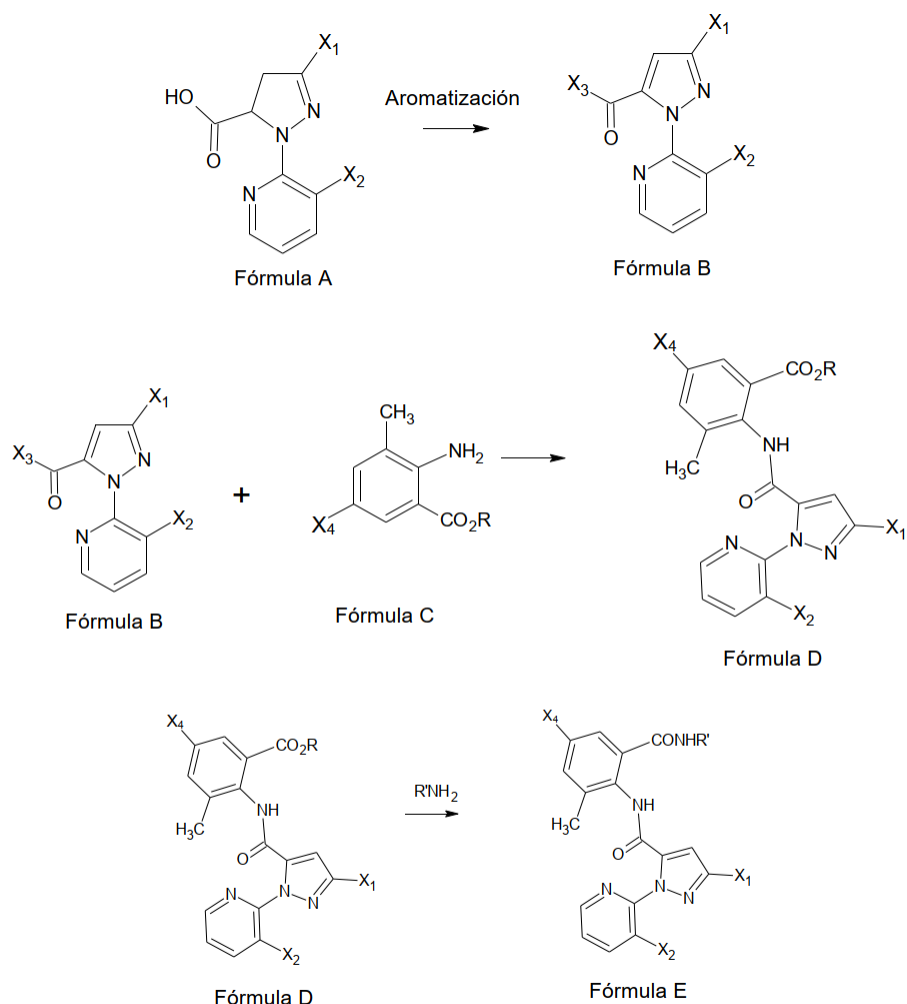
La presente invención proporciona un proceso en un recipiente para la preparación del compuesto de antranilamida de la Fórmula E. El proceso evita el aislamiento de los productos intermedios y cada una de las etapas se lleva a cabo en un sistema de disolvente común. Mediante el uso de la presente invención, resulta posible obtener compuestos de antranilamidas de la calidad deseada con un buen rendimiento, lo que permite el funcionamiento industrial del proceso con un disolvente seleccionado de disolventes de hidrocarburo halogenado. Se ha observado que el proceso de la invención evita la formación de compuestos no deseados de la Fórmula  $E_2$  y/o los compuestos de la Fórmula  $B_2$ .

La presente invención proporciona un proceso en un recipiente para la

preparación de un compuesto de antranilamida de la Fórmula E que comprende las etapas de:

- i) someter un compuesto de la Fórmula A (ácido 3-halo-1-(3-halo-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxílico) a aromatización con pirazolina usando un sistema de reactivo que comprende un agente halogenante para formar un compuesto de la Fórmula B (haluro de 3-halo-1-(3-halo-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo), en donde  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son halógenos que son iguales o diferentes;
- ii) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula B con un compuesto de la Fórmula C, en donde  $X_4$  = halógeno o -CN y R = un grupo alquilo inferior para formar un compuesto de la Fórmula D; y
- iii) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula D con un compuesto de la Fórmula  $R'NH_2$ , en donde R' = un grupo alquilo inferior o cicloalquilo para formar un compuesto de antranilamida de la Fórmula E.

En una realización, cada etapa del proceso se lleva a cabo en un disolvente de hidrocarburo halogenado. En una realización, el proceso para la preparación del Compuesto E se representa en el siguiente Esquema 3.



**Esquema 3**

El producto de cada etapa se puede aislar al final de la etapa o, más preferentemente, la reacción se puede avanzar sin aislamiento o purificación hasta la última etapa.

En una realización, el compuesto de la Fórmula B (haluro de 3-halo-1-(3-halo-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carbonilo) se prepara mediante el sometimiento del compuesto de la Fórmula A (ácido 3-halo-1-(3-halo-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxílico) a aromatización con pirazolina usando un agente halogenante para formar un compuesto de la Fórmula B, en donde X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> son, independientemente, un halógeno que es igual o diferente.

Con respecto a la presente invención, la aromatización con pirazolina se

refiere a la reacción en la que el ácido 3-halo-1-(3-halo-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxílico se convierte en el correspondiente haluro de 3-halo-1-(3-halo-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo.

En una realización preferida, el compuesto de la Fórmula B (haluro de 3-halo-1-(3-halo-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo) se genera mediante el sometimiento del compuesto de la Fórmula A (ácido 3-halo-1-(3-halo-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxílico) a aromatización con pirazolina usando un agente halogenante para formar un compuesto de la Fórmula B, en donde  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  se seleccionan de bromo y cloro.

En una realización, el agente halogenante se selecciona de cloruro de tionilo, fosgeno, cloruro de oxalilo, oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo.

En una realización preferida, el agente halogenante es cloruro de tionilo.

En una realización, la relación molar de pirazolina respecto al agente halogenante es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5.

En una realización, la aromatización con pirazolina se lleva a cabo, opcionalmente, en presencia de un catalizador.

En una realización, el catalizador es una base orgánica.

En una realización, el catalizador es trietilamina o dimetilformamida.

En una realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 30-70 °C, preferentemente a una temperatura de 30-65 °C.

En una realización, el disolvente de hidrocarburo halogenado se selecciona de diclorometano, dicloroetano, triclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono e hidrocarburos aromáticos halogenados.

En una realización, la Fórmula A (ácido 3-halo-1-(3-halo-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxílico) representa un compuesto en donde  $X_1$  es bromo y  $X_2$  es cloro.

En una realización, la Fórmula B (haluro de 3-halo-1-(3-halo-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carbonilo) representa un compuesto en donde  $X_1$  es bromo y  $X_2$  y  $X_3$  son cloro.

En una realización, el compuesto de la Fórmula B no se aísla ni se purifica.

En una realización, el presente proceso proporciona un compuesto de la Fórmula B sustancialmente libre de un compuesto de la Fórmula B<sub>2</sub>.

En el presente proceso, el compuesto de la Fórmula B se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula C en donde  $X_4$  = halógeno y R = un grupo alquilo inferior para formar un compuesto de la Fórmula D.

En una realización, el compuesto de la Fórmula B se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula C en donde  $X_4$  = -CN y R = un grupo alquilo inferior para formar un compuesto de la Fórmula D.

En una realización, el compuesto de la Fórmula B se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula C en un disolvente de hidrocarburo halogenado.

En una realización, el disolvente de hidrocarburo halogenado se selecciona de diclorometano, dicloroetano, triclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono e hidrocarburos aromáticos halogenados.

En una realización, el compuesto de la Fórmula B se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula C, opcionalmente, en presencia de una base.

En una realización, la base usada es una base inorgánica débil.

En una realización, la base usada puede ser sales de metales alcalinos o alcalinotérreos.

En una realización, la base, tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio, se puede usar en el proceso.

En una realización, la Fórmula C representa un compuesto en donde  $X_4$  = cloro y R = grupo metilo.

En una realización, la Fórmula C representa un compuesto en donde  $X_4$  =

cloro y R = grupo etilo.

En una realización, la Fórmula C representa un compuesto en donde  $X_4 = -$  CN y R = grupo metilo.

En una realización, la Fórmula C representa un compuesto en donde  $X_4 = -$  CN y R = grupo etilo.

En una realización, la Fórmula D representa un compuesto en donde  $X_1 =$  bromo,  $X_2$ ,  $X_4 =$  cloro y R = grupo metilo.

En una realización, la Fórmula D representa un compuesto en donde  $X_1 =$  bromo,  $X_2$ ,  $X_4 =$  cloro y R = grupo etilo.

En una realización, la Fórmula D representa un compuesto en donde  $X_1 =$  bromo,  $X_2 =$  cloro,  $X_4 = -$  CN y R = grupo metilo.

En una realización, la Fórmula D representa un compuesto en donde  $X_1 =$  bromo,  $X_2 =$  cloro,  $X_4 = -$  CN y R = grupo etilo.

En otra realización, el compuesto de la Fórmula D se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula  $R'NH_2$ , en donde R' = un grupo alquilo inferior para formar el compuesto de antranilamida de la Fórmula E.

En una realización, la Fórmula E representa un compuesto en donde  $X_1 =$  bromo,  $X_2$ ,  $X_4 =$  cloro y R' = metilo.

En una realización, la Fórmula E representa un compuesto en donde  $X_1 =$  bromo,  $X_2 =$  cloro,  $X_4 = -$  CN y R' = -metilo.

En una realización, la reacción del compuesto de la Fórmula D con un compuesto de la Fórmula  $R'NH_2$  se lleva a cabo mediante el purgado de gas de metil amina.

En una realización, la reacción se lleva a cabo mediante el uso de una solución acuosa de metil amina.

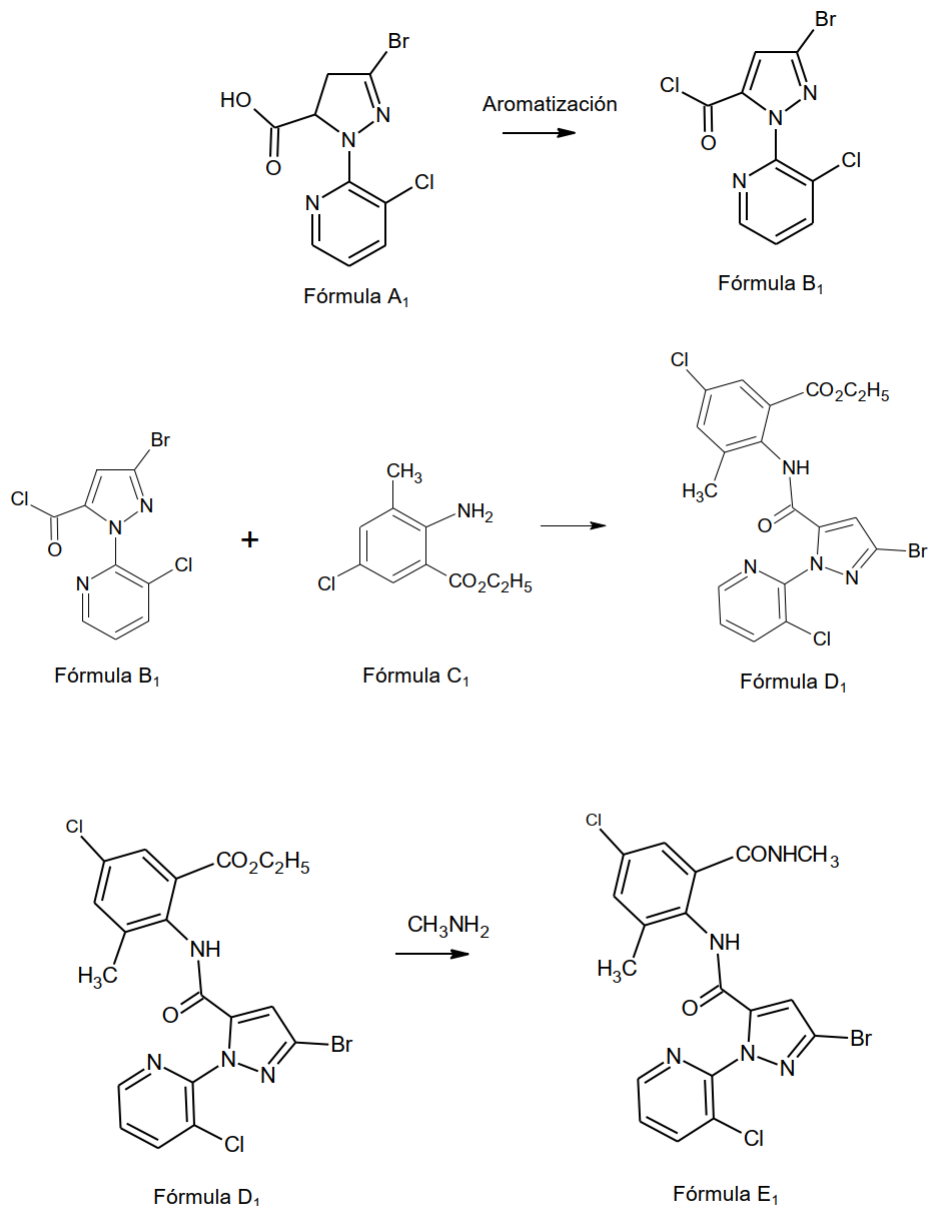
En una realización, la presente invención proporciona un proceso en un recipiente para la preparación de clorantraniliprol de la Fórmula  $E_1$ , comprendiendo

dicho proceso:

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula  $D_1$  con metil amina en un disolvente de hidrocarburo halogenado para formar clorantraniliprol de la Fórmula  $E_1$ .

En una realización, la presente invención proporciona un proceso en un recipiente para la preparación de clorantraniliprol de la Fórmula  $E_1$ , comprendiendo dicho proceso las etapas de:

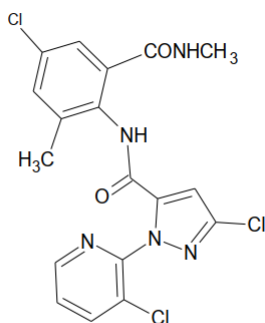
- i) someter un compuesto de la Fórmula  $A_1$  a aromatización con pirazolina usando un agente halogenante para formar un compuesto de la Fórmula  $B_1$ ;
- ii) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula  $B_1$  con un compuesto de la Fórmula  $C_1$  para formar un compuesto de la Fórmula  $D_1$ ; y
- iii) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula  $D_1$  con metil amina para formar clorantraniliprol de la Fórmula  $E_1$ , en donde cada una de las etapas se lleva a cabo en un disolvente de hidrocarburo halogenado (Esquema 6).



**Esquema 6**

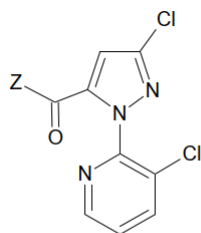
En una realizaci3n, la presente invenci3n proporciona clorantraniliprol sustancialmente libre de un compuesto de la F6rmula E<sub>2</sub>.

En una realizaci3n, la presente invenci3n proporciona clorantraniliprol que contiene menos del 1,0 % en peso de un compuesto de la F6rmula E<sub>2</sub>.



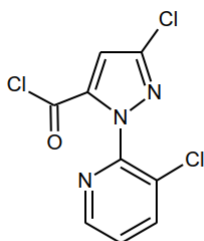
Fórmula E<sub>2</sub>

En una realización, la presente invención proporciona clorantraniliprol sustancialmente libre de un compuesto de la Fórmula B<sub>2</sub>, en donde Z es -OH o cloro.



Fórmula B<sub>2</sub>

En una realización, la presente invención proporciona clorantraniliprol sustancialmente libre de un compuesto de la Fórmula B<sub>3</sub> (cloruro de (3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carbonilo).



Fórmula B<sub>3</sub>

En una realización, la presente invención proporciona clorantraniliprol que contiene menos del 1,0 % en peso de un compuesto de la Fórmula B<sub>3</sub>.

En una realización, la presente invención proporciona ciantraniliprol que contiene menos del 1,0 % en peso de un compuesto de la Fórmula B<sub>3</sub>.

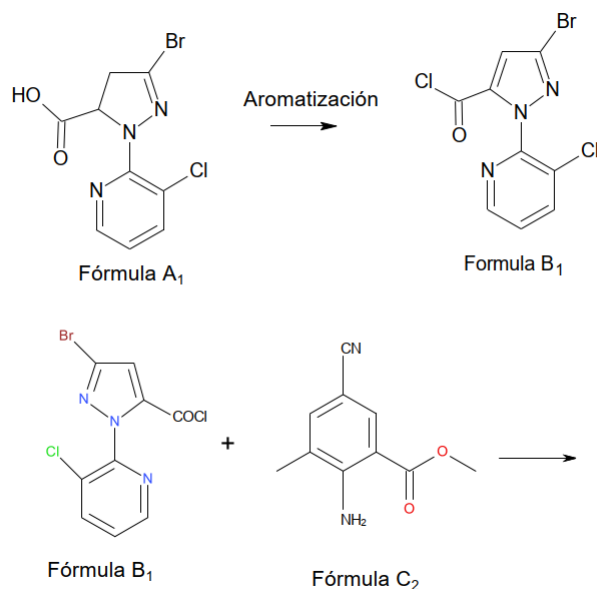
En una realización, la presente invención proporciona un proceso en un

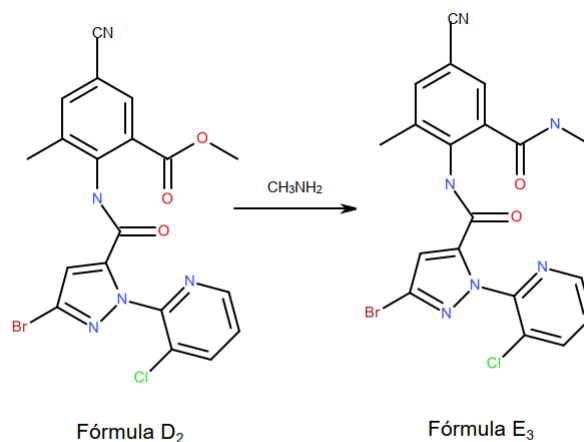
recipiente para la preparación de ciantraniliprol de la Fórmula E<sub>3</sub>, comprendiendo dicho proceso:

hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula D<sub>2</sub> con metil amina en un disolvente de hidrocarburo halogenado para formar ciantraniliprol de la Fórmula E<sub>3</sub>.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso en un recipiente para la preparación de ciantraniliprol de la Fórmula E<sub>3</sub>, comprendiendo dicho proceso las etapas de:

- i) someter un compuesto de la Fórmula A<sub>1</sub> a aromatización con pirazolina usando un agente halogenante para formar un compuesto de la Fórmula B<sub>1</sub>;
- ii) hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula B<sub>1</sub> con un compuesto de la Fórmula C<sub>2</sub> para formar un compuesto de la Fórmula D<sub>2</sub>; y
- iii) hacer reaccionar el compuesto de la Fórmula D<sub>2</sub> con metil amina para formar ciantraniliprol de la Fórmula E<sub>3</sub>, en donde cada una de las etapas se lleva a cabo en un disolvente de hidrocarburo halogenado (Esquema 7).

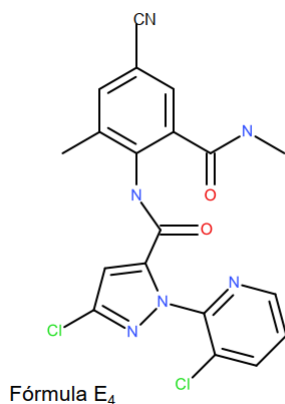




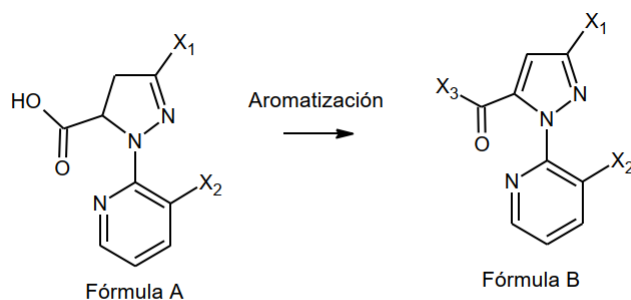
### Esquema 7

En una realización, la presente invención proporciona ciantraniliprol sustancialmente libre de un compuesto de la Fórmula E<sub>4</sub>.

En una realización, la presente invención proporciona ciantraniliprol que contiene menos del 1,0 % en peso de un compuesto de la Fórmula E<sub>4</sub>.

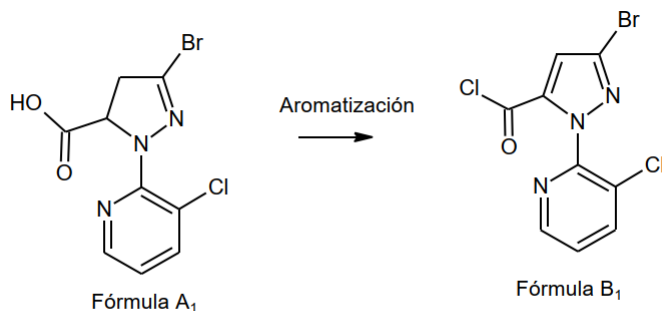


La presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula B (haluro de 3-halo-1-(3-halo-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo), comprendiendo dicho proceso someter un compuesto de la Fórmula A (ácido 3-halo-1-(3-halo-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxílico) a aromatización con pirazolina usando un agente halogenante en un disolvente de hidrocarburo halogenado, en donde X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub> y X<sub>3</sub> son halógenos que son iguales o diferentes (Esquema 4).



**Esquema 4**

La presente invención proporciona, además, un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula B<sub>1</sub> (cloruro de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo), comprendiendo dicho proceso someter un compuesto de la Fórmula A<sub>1</sub> (ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxílico) a aromatización con pirazolina usando un agente halogenante en un disolvente de hidrocarburo halogenado (Esquema 5).



**Esquema 5**

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula B<sub>1</sub> que está sustancialmente libre de un compuesto de la Fórmula B<sub>2</sub>.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula B<sub>1</sub> que contiene menos del 1,0 % en peso de un compuesto de la Fórmula B<sub>3</sub>.

En una realización, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula B<sub>1</sub> en condiciones que no son favorables para la formación de un compuesto de la Fórmula B<sub>2</sub>.

En una realización, el agente halogenante se selecciona de cloruro de tionilo, fosgeno, cloruro de oxalilo, oxiclорuro de fósforo, tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo y pentacloruro de fósforo.

En una realización preferida, el agente halogenante es cloruro de tionilo.

En una realización, la relación molar de pirazolina respecto al agente halogenante es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5.

En una realización, la aromatización con pirazolina se lleva a cabo, opcionalmente, en presencia de un catalizador.

En una realización, el catalizador es una base orgánica.

En una realización, el catalizador es trietilamina o dimetilformamida.

En una realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 30-70 °C, preferentemente a una temperatura de 30-65 °C.

En una realización, el disolvente de hidrocarburo halogenado se selecciona de diclorometano, dicloroetano, triclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono e hidrocarburos aromáticos halogenados.

En una realización, el disolvente de hidrocarburo halogenado es diclorometano.

En una realización, la Fórmula B (haluro de 3-halo-1-(3-halo-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo) de acuerdo con la presente invención que está sustancialmente libre de un compuesto de la Fórmula B<sub>2</sub> se puede usar para la preparación de antranilamidas insecticidas de alta pureza.

En una realización, el compuesto de la Fórmula A<sub>1</sub> (ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxílico) se prepara mediante procesos conocidos en la técnica.

En una realización, el compuesto de la Fórmula A<sub>1</sub> se prepara mediante el tratamiento de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidincarboxilato de etilo con oxibromuro de fósforo para obtener 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-etilo dihidro-

1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, seguido de hidrólisis.

En una realización, la hidrólisis de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo se realiza mediante un álcali, opcionalmente, en presencia de un disolvente.

En una realización, la presente invención proporciona una composición insecticida que comprende clorantraniliprol o ciantraniliprol que se produce de acuerdo con el proceso de la presente invención, tal como se describe en el presente documento, y excipientes agroquímicamente aceptables.

En una realización, la presente invención proporciona un método de control de insectos que comprende aplicar a las plagas o a su emplazamiento una cantidad eficaz como insecticida de clorantraniliprol o ciantraniliprol que se produce de acuerdo con el presente proceso de la invención, tal como se describe en el presente documento.

**Ventajas de la presente invención:**

- a) la reacción se lleva a cabo en un recipiente sin aislamiento de productos intermedios;
- b) la reacción se lleva a cabo en un sistema de disolvente de hidrocarburo halogenado;
- c) las condiciones de reacción permiten la preparación de antranilamidas libres de determinadas impurezas difíciles de eliminar de la masa de reacción final;
- d) la reacción conduce a la formación de antranilamidas con la alta pureza requerida para cumplir las normas reglamentarias; y
- e) el proceso en un recipiente y el sistema de disolvente individual hacen que el proceso sea rentable y tenga una reducción en cuanto al efluente.

Las ventajas adicionales y otros parámetros de la presente invención se

ilustran mediante los Ejemplos que se dan a continuación. Sin embargo, el alcance de la presente invención no se limita mediante los Ejemplos de ninguna manera. Cualquier persona experta en esta materia apreciará que la presente invención incluye los Ejemplos mencionados anteriormente y que, además, se puede modificar y alterar dentro del alcance técnico de la presente invención.

## **EJEMPLOS:**

### **Ejemplo 1**

Preparación de cloruro de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo (B<sub>1</sub>)

Se cargaron 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidincarboxilato de etilo (1,27 kg) y acetonitrilo (4,45 kg) en una caldera de reacción. Se añadió gota a gota a la mezcla oxibromuro de fósforo (0,941 kg) a 25-30 °C. Después de la adición completa, la masa de reacción se agitó a 68-70 °C durante 2 a 3 horas hasta completar la reacción. A continuación, se recuperó el acetonitrilo y la masa de reacción se enfrió hasta 30 °C. Se añadió agua (6,2 kg) a la masa y se ajustó el pH a entre 7,5 y 8 usando una solución de carbonato de sodio al 20 % (3,1 kg). A continuación, se añadió diclorometano (7,2 kg) y se agitó y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y se secó y el disolvente se evaporó para obtener 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,544 kg; pureza del 97 % mediante HPLC).

Se cargó 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (1,544 kg) en una caldera de reacción. Se añadió una solución de lejía cáustica diluida (4,64 kg de agua, 0,467 kg de lejía cáustica) a 35-40 °C. A continuación, la masa de reacción se agitó durante 3 horas. Después de completar la reacción, se recuperó el etanol de la masa de reacción y se añadieron diclorometano (7,416 kg) y agua (0,620 kg) a 25-30 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. A continuación, se ajustó el pH de la masa de reacción a entre 2,0 y 2,5 usando ácido clorhídrico al 10 % (1,730 kg). La capa

orgánica se separó, se lavó y se secó para obtener la solución de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxílico (8,598 kg -1,300 kg en 7,384 kg de diclorometano). Se añadieron diclorometano (0,86 kg) y DMF (0,0040 kg) a la solución a 25-30 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de tionilo (1,17 kg) en diclorometano (1,17 kg) a la masa de reacción a 35-40 °C y, a continuación, se mantuvo durante 2-3 horas a 38-40 °C. Después de completar la reacción, el cloruro de tionilo y el diclorometano se recuperaron por completo. Se preparó una solución al 25 % de cloruro de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo mediante la adición de dicloroetano (4,800 kg) (análisis por HPLC: B<sub>1</sub>: 92 %; compuesto de la Fórmula B<sub>3</sub>: 0,30 %; Figura 1).

### **Ejemplo 2**

Preparación de 2-[(3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil]amino]-5-cloro-3-metil-, ácido benzoico, metil éster

Se cargó una caldera de reacción con una solución al 21 % de 2-amino-5-cloro-3-metilbenzoato de metilo en dicloroetano (2,538 kg). La masa de reacción se calentó hasta 65-70 °C en 1 h. Se añadió a la mezcla una solución al 25 % de cloruro de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo en dicloroetano (4,7 kg) en 5-6 horas en atmósfera de nitrógeno y se agitó hasta completar la reacción. La masa de reacción se enfrió hasta 40-50 °C. A continuación, se añadió agua (1,32 kg) a la masa de reacción y la capa orgánica se separó de la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con una solución cáustica diluida (1,32 kg de solución al 1 %) y, finalmente, con agua (1,32 kg). El disolvente se evaporó parcialmente de la capa orgánica hasta que se obtuvo una solución al 15 % de 2-[(3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil]amino]-5-cloro-3-metil-, ácido benzoico, metil éster (8,530 kg) (rendimiento = 96 % y pureza = 94 %).

**Ejemplo 3** Preparación de clorantraniliprol (E<sub>1</sub>):

Se cargó una caldera de reacción con una solución al 15 % de 2-[(3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil]amino]-5-cloro-3-metil-, ácido benzoico, metil éster en dicloroetano (8,530 kg). La masa de reacción se enfrió hasta 15-20 °C y, a continuación, se purgó con gas de metil amina (0,700 kg) durante aproximadamente 5-7 horas (a una velocidad de 0,100 a 0,150 kg/h). A continuación, la masa se purgó con nitrógeno durante 1-2 horas y el disolvente se evaporó parcialmente. A continuación, el producto se filtró y se lavó con acetonitrilo (1,27 kg). Se preparó una suspensión de la torta húmeda en agua (4,57 kg) a 45-50 °C y se agitó durante 1 hora. El producto se filtró y se lavó con agua (1,5 kg) para obtener clorantraniliprol (E<sub>1</sub>: 1,00 kg; pureza: 96,8 %; compuesto de la Fórmula B<sub>3</sub>: 0,053 %; compuesto de la Fórmula E<sub>2</sub>: 0,295 %; Figura 2).

#### **Ejemplo 4**

Ejemplo comparativo: Preparación de cloruro de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo (B<sub>1</sub>) usando tolueno como disolvente

Una caldera de reacción se cargó con una solución de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxílico en tolueno (8,5 kg - 1,300 kg en 7,24 kg de tolueno). Se añadieron, además, tolueno (0,86 kg) y DMF (0,0040 kg) a la solución a 25-30 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de tionilo (1,17 kg) en tolueno (1,17 kg) a la masa de reacción a 25-30 °C y, a continuación, la masa de reacción se calentó a reflujo durante 2-3 horas. Después de completar la reacción, la masa de reacción se concentró al vacío para obtener el producto (4,800 kg; pureza: 88,7 %; compuesto de la Fórmula B<sub>3</sub>: 1,13 %, Figura 3).

#### **Ejemplo 5**

Preparación de cloruro de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo (B<sub>1</sub>)

Se cargaron 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidincarboxilato de etilo (100 g) y acetonitrilo (350 g) en una caldera de reacción. Se añadió gota a gota a la

mezcla oxibromuro de fósforo (74,1 g) a 25-30 °C. Después de completar la adición, la masa de reacción se agitó a 68-70 °C durante 2 a 3 horas hasta completar la reacción. A continuación, se recuperó el acetonitrilo y la masa de reacción se enfrió hasta 30 °C. Se añadió agua (488 g) a la masa y se ajustó el pH a entre 8,5 y 8,9 usando una solución de carbonato de sodio al 20 % (244 g). A continuación, se añadió diclorometano y se agitó y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se evaporó el disolvente para obtener 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (121,6 g; pureza del 98,1 % mediante HPLC).

Se cargaron 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (121,6 g) y 365,5 g de agua en una caldera de reacción. Se añadió una solución de lejía cáustica diluida (36,8 g) a 35-40 °C. A continuación, la masa de reacción se agitó durante 3 horas. Después de completar la reacción, se recuperó el etanol de la masa de reacción y se añadieron diclorometano (584 g) y agua a 25-30 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. A continuación, se ajustó el pH de la masa de reacción a entre 2,0 y 2,5 usando ácido clorhídrico al 10 % (136 g). La capa orgánica se separó, se lavó y se secó para obtener la solución de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxílico (677 g). Se añadió DMF (0,315 g) a la solución a 25-30 °C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de tionilo (92 g) en diclorometano (92 g) a la masa de reacción a 35-40 °C y, a continuación, se mantuvo durante 2-3 horas a 38-40 °C. Después de completar la reacción, el cloruro de tionilo y el diclorometano se recuperaron por completo. Una solución al 25 % de cloruro de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo (115 g) se preparó mediante la adición de dicloroetano (263 g) (análisis por HPLC: B<sub>1</sub>: 91,9 %; compuesto de la Fórmula B<sub>3</sub>: 0,29 %).

**Ejemplo 6:** Preparación de clorantraniliprol (E<sub>1</sub>)

Se cargó una caldera de reacción con una solución de 2-amino-5-cloro-3-metilbenzoato de metilo en dicloroetano (140 g). La masa de reacción se calentó hasta 65-70 °C en 1 h. Se añadió a la mezcla una solución de cloruro de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo en dicloroetano (212 g) en 3-4 horas en atmósfera de nitrógeno y se agitó hasta completar la reacción. La masa de reacción se enfrió hasta 40-50 °C. A continuación, se añadió agua (91 g) a la masa de reacción y la capa orgánica se separó de la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con solución cáustica diluida (solución al 1 %) y, finalmente, con agua (91 g). El disolvente se evaporó parcialmente de la capa orgánica hasta que se obtuvo una solución al 15 % de 2-[(3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]amino]-5-cloro-3-metil-, ácido benzoico, metil éster (464 g, solución al 15 %) (rendimiento = 96 %). La masa de reacción se enfrió hasta 15-20 °C y, a continuación, se purgó con gas de metil amina (38 g) durante aproximadamente 4-5 horas (a una velocidad de 0,100 a 0,150 kg/h). A continuación, la masa se purgó con nitrógeno durante 1-2 horas y el disolvente se evaporó parcialmente. A continuación, el producto se filtró y se lavó con acetonitrilo (70 g). Se preparó una suspensión de la torta húmeda en agua (242 g) a 45-50 °C y se agitó durante 1 hora. El producto se filtró y se lavó con agua (90 g) para obtener clorantraniliprol (E<sub>1</sub>: 54,3 g; pureza: 96,6 %; compuesto de la Fórmula B<sub>3</sub>: 0,11 %; compuesto de la Fórmula E<sub>2</sub>: 0,28 %)

**Ejemplo 7:** Preparación de 2-[(3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il)carbonil]amino]-5-ciano-3-metil-, ácido benzoico, metil éster

Se cargaron dicloroetano (870 g) y 2-amino-5-ciano-3-metilbenzoato de metilo (85,9 g) en una caldera de reacción. La masa de reacción se calentó hasta 65-70 °C en 1 h. Se añadió a la mezcla una solución al 25 % de cloruro de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo en dicloroetano (390 g en 191 g de dicloroetano) en 5-6 horas en atmósfera de nitrógeno y se agitó hasta completar la

reacción. Se recuperó el dicloroetano de la masa de reacción y se añadió acetonitrilo (260 g) a 40-50 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura y, a continuación, se enfrió hasta 25-30 °C. El producto se filtró y se lavó con acetonitrilo. Se preparó una suspensión de la torta húmeda en una solución de carbonato de sodio al 5 % (261 g) a 25-30 °C y se agitó durante 1 hora y, a continuación, se filtró y se lavó con agua (174 g) para obtener 2-[(3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil]amino]-5-ciano-3-metil-, ácido benzoico, metil éster (160 g).

**Ejemplo 8:** Preparación de ciantraniliprol (E<sub>3</sub>)

Se cargaron dicloroetano (1.072 g) y 2-[(3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-il]carbonil]amino]-5-ciano-3-metil-, ácido benzoico, metil éster (160 g) en una caldera de reacción. La masa de reacción se enfrió hasta 15-20 °C y, a continuación, se purgó con gas de metil amina (66 g) durante aproximadamente 5-7 horas (a una velocidad de 0,100 a 0,150 kg/h). A continuación, la masa se purgó con nitrógeno durante 1-2 horas y se recuperó el dicloroetano de la masa de reacción y se añadió acetonitrilo (400 g) a 40-50 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. La masa de reacción se enfrió hasta 25-30 °C. A continuación, el producto se filtró y se lavó con acetonitrilo y agua para obtener ciantraniliprol (102 g; pureza: 97,56 %; compuesto de la Fórmula E<sub>4</sub>: 0,45 %).