

## UN PROCESO PARA PREPARAR CLORANTRANILIPROL

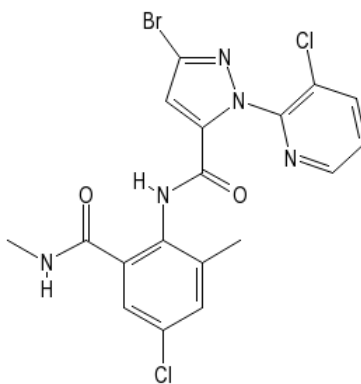
### CAMPO:

La presente divulgación se refiere a un proceso para preparar clorantraniliprol.

### ANTECEDENTES

La información de antecedentes que se incluye a continuación se refiere a la presente divulgación, pero no es necesariamente técnica anterior.

El clorantraniliprol es un insecticida de la clase rianoide y pertenece a una nueva clase de insecticidas selectivos que presenta un modo de acción novedoso para controlar una variedad de plagas. La representación estructural de clorantraniliprol es la siguiente:



clorantraniliprol

En la técnica se informa sobre distintos métodos para la preparación de clorantraniliprol. Sin embargo, el producto obtenido mediante los métodos convencionales utiliza piridina o picolina como base, que son costosas y difíciles de recuperar.

Por lo tanto, se observa la necesidad de desarrollar un proceso para preparar clorantraniliprol que mitigue los inconvenientes mencionados anteriormente.

### OBJETOS

Algunos de los objetos de la presente divulgación, que al menos una realización de la misma satisface, son los siguientes:

Un objeto de la presente divulgación es mejorar uno o más problemas de la técnica anterior o al menos proporcionar una alternativa útil.

Otro objeto de la presente divulgación es proporcionar un proceso para preparar clorantraniliprol.

Incluso otro objeto de la presente divulgación es proporcionar un proceso para preparar clorantraniliprol que sea simple y económico.

Otro objeto de la presente divulgación es proporcionar un proceso para preparar clorantraniliprol con un rendimiento y una pureza comparativamente altos.

Incluso otro objeto de la presente divulgación es proporcionar un proceso para preparar clorantraniliprol en el que se reciclan los disolventes y los reactivos, para reducir considerablemente la carga de efluentes y proporcionar un proceso ecológico y respetuoso con el medio ambiente.

Además, otros objetos y ventajas de la presente divulgación serán más evidentes a partir de la siguiente descripción, que no pretende limitar el alcance de la presente divulgación.

## **SÍNTESIS**

La presente divulgación se refiere a un proceso para preparar clorantraniliprol. El proceso comprende preparar un intermedio A (ácido 2-amino-5-cloro-3-metilbenzoico), un intermedio B (ácido 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico) y hacer reaccionar el intermedio A y el intermedio B para obtener clorantraniliprol. El intermedio A se prepara mediante la incorporación de hidrato de cloral, en primer lugar, al menos un sulfato de metal alcalino y sulfato de hidroxilamina en un primer medio fluido con agitación seguido de la adición de o-toluidina y al menos un primer ácido con agitación a una primera temperatura predeterminada durante un primer periodo de tiempo predeterminado para obtener 2-(hidroxiimino)-N-(2-tolil)acetamida. 2-(hidroxiimino)-N-(2-tolil)acetamida, que luego se mezcla con un segundo medio fluido seguido de la adición de al menos un segundo ácido con agitación a una segunda temperatura predeterminada durante un segundo período de tiempo predeterminado para obtener 7- metilisatina. A continuación, la 7-metilisatina se

mezcla con al menos un tercio de ácido y se clora utilizando un agente clorante opcionalmente en presencia de cloruro férrico y yodo con agitación a una tercera temperatura predeterminada durante un tercer período de tiempo predeterminado para obtener 5-cloro-7-metilisatina. Luego, se mezcla 5-cloro-7-metilisatina con al menos una primera base acuosa con agitación, seguido de la adición de peróxido de hidrógeno con agitación a una cuarta temperatura predeterminada durante un cuarto período de tiempo al intermedio A (2-amino-5-cloro- ácido 3-metilbenzoico).

Por separado, se prepara un intermedio B (ácido 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico) mediante la disolución de 2,3-dicloropiridina en al menos un tercio de medio fluido con agitación seguido de la adición de al menos una segunda base y solución de hidrato de hidrazina para obtener una mezcla. La mezcla se calienta a una quinta temperatura predeterminada durante un quinto período de tiempo predeterminado para obtener 3-cloro-2-hidrazinopiridina. Se hace reaccionar 3-cloro-2-hidrazinopiridina con un alcóxido de metal alcalino con agitación, opcionalmente en presencia de un complejo organometálico como catalizador, a una sexta temperatura predeterminada durante un sexto período de tiempo predeterminado seguido de la adición de maleato de diisopropilo durante un séptimo período de tiempo predeterminado para obtener 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-oxo-pirazolidin-5-carboxilato de isopropilo. A continuación, se broma el 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-oxo-pirazolidin-5-carboxilato de isopropilo utilizando al menos un agente de bromación en un cuarto medio fluido con agitación a una octava temperatura predeterminada durante un octavo período de tiempo predeterminado para obtener 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de isopropilo. A continuación, se mezcla 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de isopropilo con al menos una quinta parte del medio fluido con agitación, seguido de la adición de al menos un álcali persulfato metálico con agitación seguido de la adición de al menos un cuarto ácido a una novena temperatura predeterminada durante un noveno período de tiempo predeterminado para obtener 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilato de isopropilo. A continuación, se hace reaccionar 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilato de isopropilo con al menos una tercera base en presencia de al menos un catalizador de transferencia de fase con agitación a una décima temperatura predeterminada durante un

décimo período de tiempo predeterminado para obtener el intermedio B (ácido 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico).

El intermedio A se hace reaccionar con el intermedio B en un sexto medio fluido utilizando una cuarta base, cloruro de metanosulfonilo y metilamina para obtener clorantraniliprol.

## **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

Se proporcionan realizaciones para transmitir de forma detallada e íntegra el alcance de la presente divulgación a las personas capacitadas en la técnica. Se incluyen numerosos detalles, relacionados con componentes y métodos específicos, para proporcionar una comprensión completa de las realizaciones de la presente divulgación. Será evidente para aquellas personas capacitadas en la técnica que los detalles proporcionados en las realizaciones no deben interpretarse como limitantes del alcance de la presente divulgación. En algunas realizaciones, los procesos conocidos o los aparatos o estructuras conocidos y las técnicas conocidas no se describen en detalle.

El objetivo de la terminología utilizada en la presente divulgación es simplemente explicar una realización particular y no se considerará que dicha terminología limita el alcance de la presente divulgación. Tal como se utilizan en la presente divulgación, las formas "un", "una" y "el" pueden tener la intención de incluir también las formas plurales, a menos que el contexto sugiera claramente lo contrario. Los términos "comprende", "comprendiendo", "incluyendo" y "teniendo" son frases de transición abiertas y, por lo tanto, especifican la presencia de características, números enteros, pasos, operaciones, elementos, módulos, unidades y/o componentes establecidos, pero no prohíbe la presencia o adición de una o más características, números enteros, pasos, operaciones, elementos, componentes y/o grupos de los mismos. El orden particular de los pasos descritos en el método y el proceso de la presente divulgación no debe interpretarse como que requieran necesariamente su realización tal como se describe o ilustra. También debe entenderse que pueden emplearse pasos adicionales o alternativos.

Los términos primero, segundo, tercero, etc., no deben interpretarse para limitar el alcance de la presente divulgación, ya que solo pueden usarse para distinguir un elemento, componente, región, capa o sección de otro componente, región, capa. o sección. Términos tales como primero, segundo, tercero, etc., cuando se usan aquí, no implican una secuencia u orden específico a menos que se sugiera claramente en la presente divulgación.

El clorantraniliprol es un insecticida de la clase rianoide. La rianodina es un insecticida natural aislado de *Ryania speciosa*.

En la técnica se informa sobre distintos métodos para la preparación de clorantraniliprol. Sin embargo, el producto obtenido utilizando los métodos convencionales tiene un rendimiento comparativamente bajo y una pureza baja.

La presente divulgación se refiere a un proceso para preparar clorantraniliprol.

El proceso comprende preparar un intermedio A.

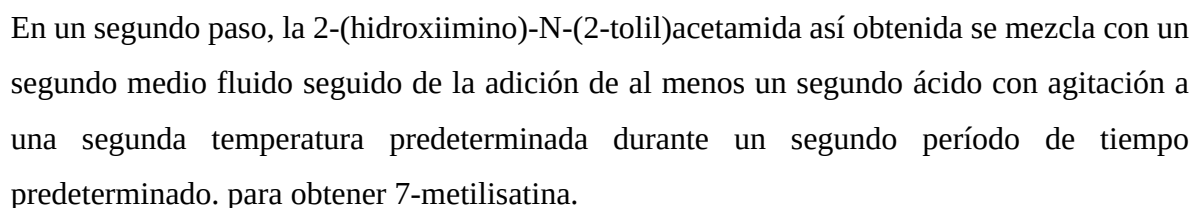
En un primer paso, se añaden hidrato de cloral, al menos un sulfato de metal alcalino y sulfato de hidroxilamina y se mezclan en un primer medio fluido con agitación seguido de la adición de o-toluidina y al menos un primer ácido con agitación a una primera temperatura predeterminada durante un primer período de tiempo predeterminado para obtener 2-(hidroxiimino)-N-(2-tolil)acetamida.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el primer medio fluido es agua.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el sulfato de metal alcalino se selecciona de sulfato de sodio, sulfato de calcio y sulfato de potasio. En una realización a modo de ejemplo, el sulfato de metal alcalino es sulfato de sodio.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, la primera temperatura predeterminada se encuentra en el rango de 45 °C a 100 °C. En una realización a modo de ejemplo, la primera temperatura predeterminada es de 60 °C.

En una realización a modo de ejemplo, el primer medio fluido es agua, el sulfato de metal alcalino es sulfato de sodio, el primer ácido es ácido sulfúrico, la primera temperatura predeterminada es de 60 °C y el primer período de tiempo predeterminado es de 12 horas. Un esquema de reacción de la realización a modo de ejemplo para el primer paso para la preparación del intermedio A se representa como:



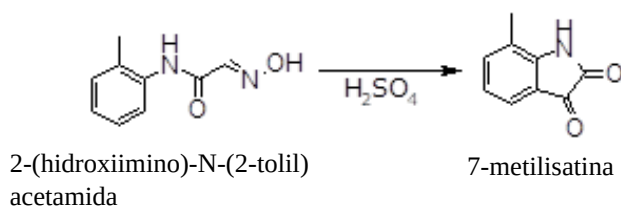
De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el segundo medio fluido se selecciona de dicloruro de metileno, dicloruro de etileno y clorobenceno. En una realización a modo de ejemplo, el segundo medio fluido es dicloruro de etileno.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el segundo ácido se selecciona de ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido triflico y ácido trifluoroacético. En una realización a modo de ejemplo, el segundo ácido es ácido sulfúrico.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, la segunda temperatura predeterminada se encuentra en el rango de 25 °C a 40 °C. En una realización a modo de ejemplo, la segunda temperatura predeterminada es de 28 °C.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el segundo período de tiempo predeterminado se encuentra en el rango de 1 hora a 5 horas. En una realización a modo de ejemplo, el segundo período de tiempo predeterminado es de 2,5 horas.

En una realización a modo de ejemplo, el segundo medio fluido es dicloruro de etileno, el segundo ácido es ácido sulfúrico, la segunda temperatura predeterminada es de 28 °C y el segundo período de tiempo predeterminado es de 2,5 horas. Un esquema de reacción para la realización a modo de ejemplo del segundo paso para la preparación del intermedio A se representa como:



En un tercer paso, la 7-metilisatina se mezcla con al menos un tercio de ácido y se clora mediante el uso de un agente clorante opcionalmente en presencia de cloruro férrico y yodo con agitación a una tercera temperatura predeterminada durante un tercer período de tiempo predeterminado para obtener 5-cloro-7-metilisatina.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el tercer ácido se selecciona de ácido clorhídrico, ácido acético y ácido sulfúrico. En una realización a modo de ejemplo, el tercer ácido es ácido clorhídrico.

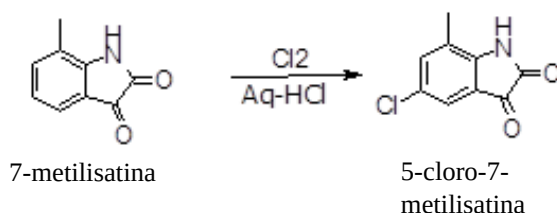
De acuerdo con una realización de la presente divulgación, la normalidad del ácido clorhídrico se encuentra en el rango de 2N a 10N. En una realización a modo de ejemplo, la normalidad del ácido clorhídrico es 3N.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el agente de cloración es cloro gaseoso.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, la tercera temperatura predeterminada se encuentra en el rango de 25 °C a 35 °C. En una realización a modo de ejemplo, la tercera temperatura predeterminada es de 28 °C.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el tercer período de tiempo predeterminado se encuentra en el rango de 1 hora a 16 horas. En una realización a modo de ejemplo, el tercer período de tiempo predeterminado es de 9 horas.

En una realización a modo de ejemplo, el tercer ácido es ácido clorhídrico que tiene una normalidad de 3N, el agente de cloración es cloro gaseoso, la tercera temperatura predeterminada es de 28 °C y el tercer período de tiempo predeterminado es de 9 horas. Un esquema de reacción para la realización a modo de ejemplo del tercer paso para la preparación del intermedio A se representa como:



En un cuarto paso, se mezcla 5-cloro-7-metilisatina con al menos una primera base acuosa con agitación seguido de la adición de peróxido de hidrógeno con agitación a una cuarta temperatura predeterminada durante un cuarto período de tiempo al intermedio A (2-amino-ácido 5-cloro-3-metilbenzoico).

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, la concentración de peróxido de hidrógeno se encuentra en el rango de 10 a 30% en peso en agua.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, la primera base se selecciona de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de amonio. En una realización a modo de ejemplo, la primera base es hidróxido de sodio.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, la normalidad del hidróxido de sodio se encuentra en el rango de 1N a 10N. En una realización a modo de ejemplo, la normalidad del hidróxido de sodio es 2,6N.

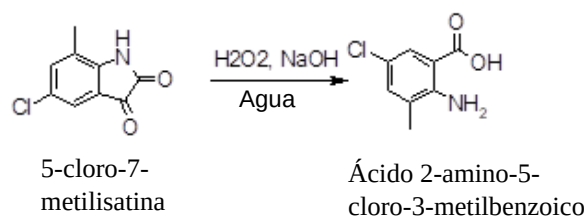
De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, la relación molar de 5-cloro-7-metilisatina a la primera base se encuentra en el rango de 1:1,3 a 1:3,5. En una realización a modo de ejemplo, la relación es 1:2.1.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, la cuarta temperatura predeterminada se encuentra en el rango de 50 °C a 80 °C. En una realización a modo de ejemplo, la cuarta temperatura es de 60 °C.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el cuarto período de tiempo predeterminado se encuentra en el rango de 1 hora a 5 horas. En una realización a modo de ejemplo, el cuarto período de tiempo predeterminado es de 2,5 horas.

En una realización a modo de ejemplo, una concentración de peróxido de hidrógeno es 30% en peso en agua, la primera base es hidróxido de sodio que tiene una normalidad de 2,6 N, la cuarta temperatura es 60 °C y el cuarto período de tiempo predeterminado es 2,5 horas. Un

esquema de reacción para la realización a modo de ejemplo del cuarto paso para la preparación del intermedio A se representa como:



Por separado, se prepara un intermedio B (ácido 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1-H-pirazol-5-carboxílico).

En un primer paso para la preparación del intermedio B, se disuelve 2,3-dicloropiridina en al menos un tercio de medio fluido con agitación seguido de la adición de al menos una segunda solución de base e hidrato de hidrazina para obtener una mezcla. La mezcla se calienta a una quinta temperatura predeterminada durante un quinto período de tiempo predeterminado para obtener 3-cloro-2-hidrazinopiridina.

En una realización de la presente divulgación, la concentración del hidrato de hidrazina se encuentra en el rango de 75 a 80% en peso en agua.

De acuerdo con la presente divulgación, la relación molar de 2,3-dicloropiridina a la hidrazina acuosa se encuentra en el rango de 1:1 a 1:6. En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la relación molar de 2,3-dicloropiridina a hidrazina es 1:3.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el tercer medio fluido se selecciona del grupo que consiste en diglima (1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)etano), monoglima, 2-metoxietanol, 2-etoxietanol, 2-butoxietanol y n-butanol. En una realización a modo de ejemplo, el tercer medio fluido es diglima.

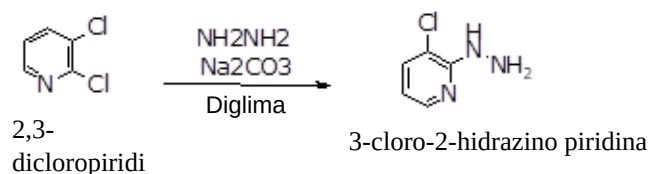
De acuerdo con la presente divulgación, la relación molar de 2,3-dicloropiridina al tercer medio fluido se encuentra en el rango de 1:2 a 1:4. En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, la relación molar de 2,3-dicloropiridina a diglima es 1:3.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, la segunda base se selecciona del grupo que consta de carbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de magnesio, carbonato de litio, carbonato de cesio y carbonato de calcio. En una realización a modo de ejemplo, la segunda base es carbonato de sodio.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, la quinta temperatura predeterminada se encuentra en el rango de 90 °C a 125 °C. En una realización a modo de ejemplo, la quinta temperatura predeterminada es de 105 °C.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el quinto período de tiempo predeterminado se encuentra en el rango de 10 horas a 25 horas. En una realización a modo de ejemplo de la presente divulgación, el quinto período de tiempo predeterminado es de 22 horas.

En una realización a modo de ejemplo, la concentración del hidrato de hidracina es del 78 % en peso en agua, el tercer medio fluido es diglima, la segunda base es carbonato de sodio, la quinta temperatura predeterminada es 105 °C y el quinto período de tiempo predeterminado es 22 horas. Un esquema de reacción para la realización a modo de ejemplo del primer paso para la preparación del intermedio B se representa como:



Se prepara por separado maleato de diisopropilo utilizando anhídrido maleico y alcohol isopropílico en presencia de ácido p-toluenosulfónico como catalizador en tolueno como disolvente. El producto se destila y se utiliza en una reacción posterior.

En un segundo paso, la 3-cloro-2-hidrazinopiridina se hace reaccionar con un alcóxido de metal alcalino bajo agitación opcionalmente en presencia de un complejo organometálico como catalizador, a una sexta temperatura predeterminada durante un sexto período de tiempo predeterminado seguido de la adición de di -maleato de isopropilo durante un séptimo período de tiempo predeterminado para obtener 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-oxo-pirazolidin-5-carboxilato de isopropilo.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el alcóxido de metal alcalino se prepara haciendo reaccionar un metal alcalino con al menos un alcohol alifático anhidro que tiene un átomo de carbono C1-C5.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, al menos un alcohol alifático anhidro que tiene un átomo de carbono C1-C5 se selecciona del grupo que consta de metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol e iso-butanol.

En una realización, el metal alcalino se selecciona del grupo que consta de litio, sodio, potasio y cesio. En una realización a modo de ejemplo, el metal alcalino es sodio.

En una realización a modo de ejemplo, el alcóxido de metal alcalino es isopropóxido de sodio.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el complejo organometálico se selecciona de un complejo organopaladio y un complejo organoplatina.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el complejo de organoplatina se selecciona del grupo que consta de cloruro de tris(trifenilfosfina)platina(I), bromuro de tris(trifenilfosfina)platina(I), yoduro de tris(trifenilfosfina)platina(I), nitrato de tris(trifenilfosfina)platina(I) cloruro de bis(trifenilfosfina)platina(I), bromuro de bis(trifenilfosfina)platina(I), yoduro de bis(trifenilfosfina)platina(I), nitrato de bis(trifenilfosfina)platina(I) Monotrifetil fosfina monoyodoplatina(I), Monotrifetil fosfina monobromoplatina(I), Monotrifetil fosfina monocloroplatina(I) y Monotrifetil fosfina

mononitroplata(I). En una realización a modo de ejemplo, el complejo de organoplatina es cloruro de tris(trifenilfosfina)plata(I).

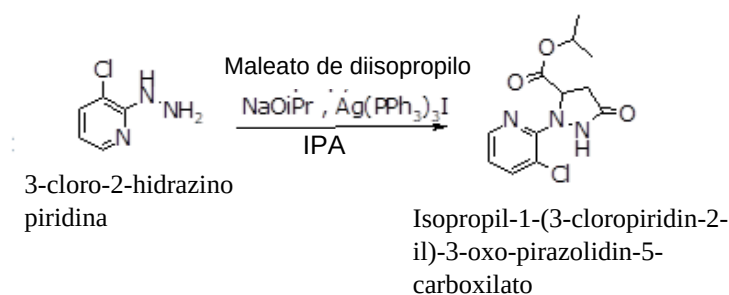
De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el complejo de organopaladio se selecciona del grupo que consta de dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(triciclopentilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II), bis(dibencilidenacetona)paladio (0) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0).

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, la sexta temperatura predeterminada y la séptima temperatura predeterminada se encuentran en el rango de 5 °C a 35 °C. En una realización, la sexta temperatura predeterminada y la séptima temperatura predeterminada es 10 °C.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el sexto período de tiempo predeterminado se encuentra en el rango de 10 minutos a 30 minutos. En una realización a modo de ejemplo, el sexto período de tiempo predeterminado es de 30 minutos.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el séptimo tiempo predeterminado se encuentra en el rango de 1,5 horas a 3,5 horas. En una realización a modo de ejemplo, el séptimo tiempo predeterminado es de 2,5 horas.

En una realización a modo de ejemplo, el alcóxido de metal alcalino es isopropóxido de sodio, el complejo organometálico es un complejo organoplatina yoduro de tris(trifenilfosfina)plata(I), la sexta y la séptima temperatura predeterminada es 10 °C, el sexto período de tiempo predeterminado es de 30 minutos, y el séptimo período de tiempo predeterminado es de 2,5 horas. Un esquema de reacción para la realización a modo de ejemplo del segundo paso para la preparación del intermedio B se representa como:



En un tercer paso, se bromo 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-oxo-pirazolidin-5-carboxilato de isopropilo utilizando al menos un agente de bromación en un cuarto medio fluido con agitación a una octava temperatura predeterminada durante un octavo período de tiempo predeterminado para obtener 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-4,5 dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de isopropilo.

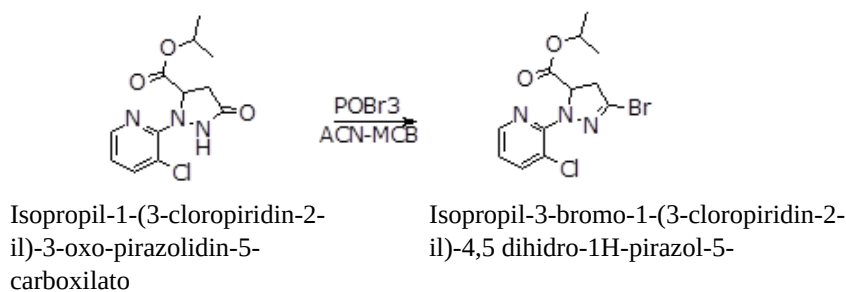
De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el cuarto medio fluido es clorobenceno.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el agente de bromación se selecciona de bromuro de fosforilo ( $\text{POBr}_3$ ), pentabromuro de fósforo ( $\text{PBr}_5$ ) y tribromuro de fósforo ( $\text{PBr}_3$ ).

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, la octava temperatura predeterminada se encuentra en el rango de 60 °C a 80 °C. En un ejemplo de realización, la octava temperatura predeterminada es de 75 °C.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el octavo período de tiempo predeterminado se encuentra en el rango de 1 hora a 4 horas. En una realización a modo de ejemplo, el octavo período de tiempo predeterminado es de 2 horas.

En una realización a modo de ejemplo, el cuarto medio fluido es clorobenceno, el agente de bromación es una solución al 40% en peso de bromuro de fosforilo en acetonitrilo, la octava temperatura predeterminada es 75 °C y el octavo período de tiempo predeterminado es 2 horas. Un esquema de reacción para la realización a modo de ejemplo del tercer paso para la preparación del intermedio B se representa como:



En un cuarto paso, se mezcla 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de isopropilo con al menos una quinta parte del medio fluido con agitación seguido de la adición de al menos un persulfato de metal alcalino con agitación seguido de la adición de al menos un cuarto ácido a una novena temperatura predeterminada durante un noveno período de tiempo predeterminado para obtener isopropil 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol -5-carboxilato.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el quinto medio fluido es al menos uno seleccionado entre acetonitrilo y hexano. En una realización a modo de ejemplo, el quinto medio fluido es una mezcla de acetonitrilo y hexano en una proporción de 90:10 (% en volumen).

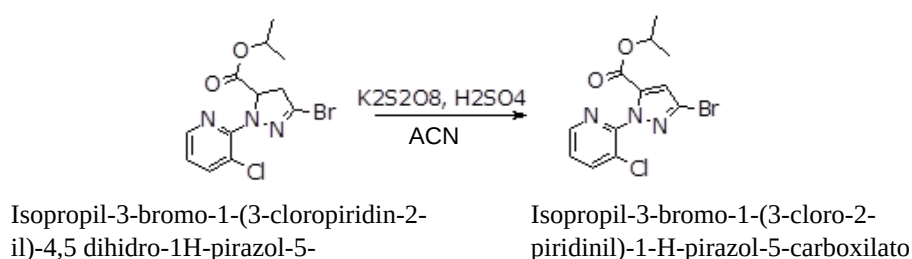
De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el persulfato de metal alcalino se selecciona de persulfato de sodio y persulfato de potasio. En una realización a modo de ejemplo, el persulfato de metal alcalino es persulfato de potasio.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el cuarto ácido se selecciona de ácido sulfúrico y ácido clorhídrico. En una realización a modo de ejemplo, el cuarto ácido es ácido sulfúrico.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, la novena temperatura predeterminada se encuentra en el rango de 60 °C a 90 °C. En una realización a modo de ejemplo, la novena temperatura predeterminada es de 65 °C y luego se eleva a 80 °C.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el noveno período de tiempo predeterminado se encuentra en el rango de 7 horas a 15 horas. En una realización a modo de ejemplo, el período de tiempo predeterminado es de al menos 8 horas.

En una realización a modo de ejemplo, el quinto medio fluido es una mezcla de acetonitrilo y hexano en una proporción de 90:10 (vol%), el persulfato de metal alcalino es persulfato de potasio, el cuarto ácido es ácido sulfúrico, la novena temperatura predeterminada es 65 °C y luego se eleva a 80 °C y el período de tiempo predeterminado es de al menos 8 horas. Un esquema de reacción para la realización a modo de ejemplo del cuarto paso para la preparación del intermedio B se representa como:



En un quinto paso, se hace reaccionar 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilato de isopropilo con al menos una tercera base en presencia de al menos un catalizador de transferencia de fase con agitación a una décima temperatura predeterminada durante un décimo período de tiempo predeterminado para obtener el intermedio B [ácido 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico].

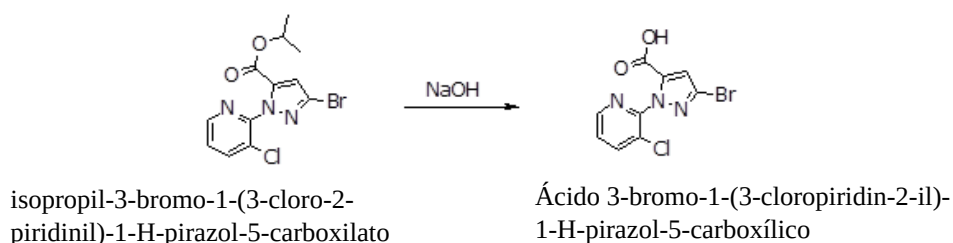
De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, la tercera base se selecciona de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. En una realización, la tercera base es hidróxido de sodio que tiene una normalidad en el rango de 3N a 10N. En una realización a modo de ejemplo, la tercera base es hidróxido de sodio que tiene una normalidad en el rango de 5N.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el catalizador de transferencia de fase se selecciona de bromuro de tetra-n-butilamonio y cloruro de trietilbencilamonio.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, la décima temperatura predeterminada se encuentra en el rango de 50 °C a 70 °C. En un ejemplo de realización, la décima temperatura predeterminada es de 60 °C.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el décimo período de tiempo predeterminado se encuentra en el rango de 1 hora a 12 horas. En una realización a modo de ejemplo, el décimo período de tiempo predeterminado es de 6 horas.

En una realización a modo de ejemplo, la tercera base es hidróxido de sodio que tiene una normalidad de 5N, el catalizador de transferencia de fase es bromuro de tetra-n-butilamonio, la décima temperatura predeterminada es 60 °C y el décimo período de tiempo predeterminado es 6 horas. Un esquema de reacción para la realización a modo de ejemplo del quinto paso para la preparación del intermedio B se representa como:



El intermedio A se hace reaccionar con el intermedio B en un sexto medio fluido utilizando una cuarta base, cloruro de metanosulfonilo y metilamina para obtener clorantraniliprol.

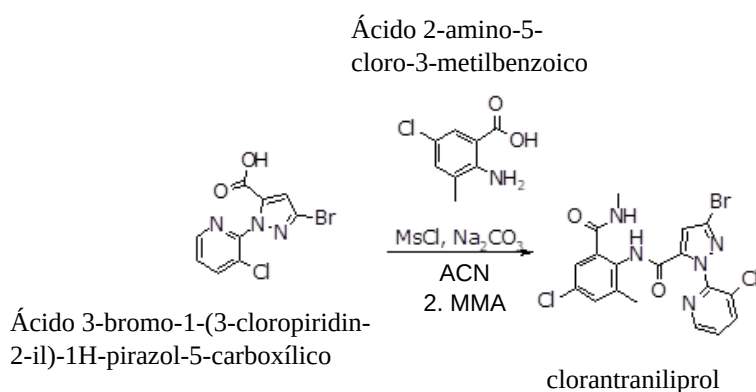
En una realización a modo de ejemplo, primero se agrega el intermedio B al sexto medio fluido seguido de la adición de la cuarta base a una temperatura en el rango de 22 a 25 °C para obtener una suspensión espesa. Luego se agrega cloruro de metano-sulfonilo a la suspensión espesa a una temperatura en el rango de 22 a 25 °C seguido de agitación durante 1 hora para obtener una suspensión equilibrada. Se añade el intermedio A a la suspensión equilibrada a una temperatura en el intervalo de 22 a 25 °C seguido de la incorporación adicional de la cuarta base y cloruro de metanosulfonilo y se equilibra durante 8 horas para

obtener una mezcla equilibrada. Se mezcla metilamina con la mezcla equilibrada para obtener clorantraniliprol.

El paso de hacer reaccionar el intermedio A y el intermedio B se lleva a cabo a temperatura ambiente. Por lo tanto, el proceso de la presente divulgación es energéticamente eficiente.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el sexto medio fluido es acetonitrilo.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, la cuarta base se selecciona de carbonato de sodio y carbonato de potasio. En una realización a modo de ejemplo, la cuarta base es carbonato de sodio. Un esquema de reacción para la realización de la reacción entre el intermedio A y el intermedio B se representa como:



El proceso de la presente divulgación emplea bases inorgánicas que son menos costosas que las bases orgánicas como piridina, picolinas y similares; y, por lo tanto, el proceso de la presente divulgación es rentable y económico. Las bases inorgánicas utilizadas en el proceso de la presente divulgación se pueden separar fácilmente.

De acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación, el cloruro de metanosulfonilo se recupera y se reutiliza.

La presente divulgación proporciona un proceso simple para la preparación de clorantraniliprol que ofrece un rendimiento comparativamente mayor del producto con mayor pureza.

La descripción anterior de las realizaciones se proporciona con fines ilustrativos y no pretende limitar el alcance de la presente divulgación. Los componentes individuales de una realización particular generalmente no se limitan a esa realización particular, sino que son intercambiables. Dichas variaciones no deben considerarse como una desviación de la presente divulgación, y se considera que todas esas modificaciones están dentro del alcance de la presente divulgación.

Además, la presente divulgación se ilustra a continuación con la ayuda de los siguientes experimentos. Los experimentos utilizados en este documento están destinados simplemente a facilitar la comprensión de las formas en las que se pueden practicar las realizaciones del presente documento y permitir además a los capacitados en la técnica practicar las realizaciones del presente documento. En consecuencia, los experimentos no deben interpretarse como limitantes del alcance de las realizaciones en este documento. Estos experimentos a escala de laboratorio se pueden ampliar a escala industrial/comercial y los resultados obtenidos se pueden extrapolar a escala industrial/comercial.

## **DETALLES DE LOS EXPERIMENTOS**

### **Preparación del Clorantraniliprol según el proceso de la presente divulgación.**

#### **Experimento 1: Preparación de un intermedio A (ácido 2-amino-5-cloro-3-metilbenzoico):**

a) Preparación de 2-(hidroxiimino)-N-(2-tolil)acetamida: se cargaron 8 litros de agua en el reactor seguido de la adición de 364 g de hidrato de cloral, 1,562 kg de sulfato de sodio y 522 g de sulfato de hidroxilamina con agitación a 28-32 °C para obtener una mezcla. A continuación, se añadieron 218 g de o-toluidina con agitación a la mezcla para obtener una solución turbia a la que se añadieron 86 g de ácido sulfúrico concentrado con agitación durante 30 minutos para obtener una masa de reacción. La masa de reacción se calentó a 60-

65 °C con agitación y se mantuvo durante 12 horas. La masa de reacción era una suspensión espesa agitable.

Preparación: se procesó la reacción y se obtuvieron 470 g de torta húmeda que comprendía 2-(hidroxiimino)-N-(2-tolil)acetamida con una pureza del 97%.

b) Preparación de 7-metilisatina: se mezclaron 940 g de la torta húmeda del paso a) (4 moles) y se agitaron con 1,2 litros de dicloruro de etileno en un primer reactor para formar una suspensión. En un segundo reactor se tomaron 2,8 litros de ácido sulfúrico al 90% y se añadió la suspensión del primer reactor a 28-32 °C durante 2,5 horas para obtener una masa espesa agitable de color violeta. La masa de color violeta se controló mediante HPLC y se tomó para tratamiento cuando el producto de la etapa a) (2-(hidroxiimino)-N-(2-tolil)acetamida) era <1%.

Preparación: la masa de reacción se sumergió en agua y se elaboró; y se obtuvieron 858 g de torta húmeda que comprendía 7-metilisatina con una pureza del 97%.

c) Preparación de 5-cloro-7-metilisatina: la torta húmeda del paso b) se tomó en 2,8 litros de HCl 3 N para obtener una suspensión agitable a la que se añadieron 8 g de FeCl<sub>3</sub> junto con 1 g de yodo y luego se pasó cloro a través de la entrada en la suspensión agitable a 28-32 °C. La reacción se controló usando HPLC y se detuvo cuando el producto de la etapa b) (7-metilisatina ) era <3% por HPLC.

Preparación: se elaboró la masa de reacción y se obtuvieron 885 g de torta húmeda que comprendía 5-cloro-7-metilisatina con una pureza del 96%.

d) Preparación del ácido 2-amino-5-cloro-3-metilbenzoico:

En un reactor, se tomaron 2,12 litros de hidróxido de sodio 2,6N y se añadió la torta húmeda del paso c) (2,62 moles) a 28-32 °C con agitación durante 30 minutos para obtener una suspensión espesa de color verde oscuro. A continuación, la suspensión se calentó a 60 °C con agitación y luego se añadieron 375 g de peróxido de hidrógeno al 30% en 2,5 horas manteniendo la temperatura entre 60 y 65 °C para obtener una solución clara y oscura. La reacción se controló usando HPLC y se tomó para el tratamiento cuando el producto de la etapa c) (5-cloro-7-metilisatina ) era <0,5% por HPLC.

Preparación: la reacción se elaboró para obtener una torta húmeda que se deshidrató utilizando clorobenceno y se obtuvieron 419 g de torta seca que comprendía ácido 2-amino-5-cloro-3-metilbenzoico con una pureza del 95%.

## **Experimento 2 - Preparación del intermedio B (ácido -3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1-H-pirazol-5-carboxílico)**

### Preparación de maleato de diisopropilo:

Se mezclaron 1,5 kg de anhídrido maleico con 4,5 litros de tolueno con agitación para obtener una suspensión agitable fina. Se añadieron 2,025 kg de isopropanol (IPA) a la suspensión junto con 38 g de ácido p-toluenosulfónico con agitación para obtener una masa de reacción. La masa de reacción se calentó a reflujo y se destiló agua con un azeótropo agua-tolueno para obtener una masa de reacción. Se compensó el volumen de isopropanol que se destiló junto con agua. La masa de reacción se tomó para el tratamiento después de que no se recogiera agua de la masa de reacción.

Preparación: se elaboró la masa de reacción y se obtuvieron 2,6 kg de material destilado que comprendía maleato de diisopropilo.

### a) Preparación de 3-cloro-2-hidrazinopiridina:

Se cargaron 2 litros de diglima en el reactor con agitación y luego se añadieron 740 g de 2,3-dicloropiridina para obtener una solución transparente. Se añadieron 512 g de carbonato de sodio a la solución transparente a 28-32 °C para obtener una suspensión agitable espesa y se agitó más durante 30 minutos. Luego, se añadieron a la suspensión 960 g de hidrato de hidracina acuoso al 78% y luego se calentó a 105 °C con agitación para obtener una masa de reacción. La reacción se monitoreó usando HPLC y la masa de reacción se tomó para el tratamiento después de que mostró 2,3-dicloropiridina <2%.

Preparación: se elaboró la masa de reacción y se obtuvieron 674 g de torta que comprendía 3-cloro-2-hidrazinopiridina con una pureza del 99,8%.

b) Preparación de 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-oxo-pirazolidin-5-carboxilato de isopropilo: Se cargaron 3 litros de isopropanol (IPA) en un reactor seguido de la adición de 53 g de sodio metálico para obtener una masa de reacción. La masa de reacción se calentó bajo atmósfera

de nitrógeno a reflujo para obtener una solución transparente. La solución transparente se enfrió a 10-15 °C y se añadieron 293 g de 3-cloro-2-hidrazinopiridina como se preparó en el paso a) para obtener una suspensión agitable espesa que se equilibró a 10-15 °C durante 30 minutos. A continuación, se añadieron 0,408 g de yoduro de tris(trifenilfosfina)plata(I) a la suspensión, se equilibró durante 15 minutos y se añadieron 445 g de maleato de diisopropilo a 10-15 °C con agitación durante 2,5 horas para obtener una mezcla de reacción. La reacción se controló usando HPLC.

Preparación: la mezcla de reacción se elaboró para aislar la 3-cloro-2-hidrazinopiridina sin reaccionar (43 g). El filtrado se elaboró para aislar el producto (1-(3-cloropiridin-2-il)-3-oxo-pirazolidin-5-carboxilato de isopropilo) como su sal HCl con un rendimiento del 69% y una pureza del 96%.

Preparación de 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-oxo-pirazolidin-5-carboxilato de isopropilo de acuerdo con la presente divulgación (sin catalizador):

Se cargaron 3 litros de isopropanol (IPA) en un reactor seguido de la adición de 53 g de sodio metálico para obtener una masa de reacción. La masa de reacción se calentó bajo atmósfera de nitrógeno a reflujo para obtener una solución transparente. La solución transparente se enfrió a 10-15 °C y se añadieron 293 g de 3-cloro-2-hidrazinopiridina para obtener una suspensión agitable espesa que se equilibró a 10-15 °C durante 1 hora. Se añadieron 445 g de maleato de diisopropilo a la suspensión manteniendo la temperatura de la suspensión entre 10 y 15 °C con agitación durante 2,5 horas para obtener una mezcla de reacción. La reacción se controló mediante HPLC.

Preparación: la mezcla de reacción se elaboró para aislar la 3-cloro-2-hidrazinopiridina sin reaccionar (47,6 g) con una pureza del 99%. El filtrado se elaboró para aislar el producto como su sal de HCl con un rendimiento del 65% y una pureza del 96%.

c) i) Preparación de 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-4,5 dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de isopropilo: (Usando POBr<sub>3</sub>)

Se mezclaron 2,53 moles del producto obtenido en el paso b) del experimento 2 con el clorobenceno para obtener una solución que se llevó a un reactor y se deshidrató. A la solución deshidratada se añadieron 1,2 kg de solución de  $\text{POBr}_3$  - Acetonitrilo (40% en peso) para obtener una mezcla de reacción que se mantuvo a 70-75 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción obtenida de esta forma se controló mediante HPLC y se tomó para el tratamiento después de que HPLC mostrara material de inicio <0,5%.

Preparación: se elaboró la masa de reacción y se obtuvieron 830 g de torta que comprendía 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de isopropilo con una pureza del 98%.

ii) Preparación de 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-4,5 dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de isopropilo: (Usando  $\text{PBr}_5$ )

En un reactor, se añadieron 43 g de pentabromuro de fósforo a 300 ml de acetonitrilo con agitación para obtener una suspensión agitable. Se añadieron 59 g del producto de la etapa b del experimento 2 a la suspensión con agitación durante 20 minutos. A continuación, la masa de reacción se calentó a reflujo y se controló mediante HPLC. La reacción se llevó a cabo después de que HPLC mostrara que el material de inicio que quedaba en la mezcla de reacción era <0,5%.

Preparación: la masa de reacción se elaboró para obtener 64 g de producto con una pureza del 98,6 %.

d) Preparación de 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1-H-pirazol-5-carboxilato de isopropilo: se mezclaron 702 g del producto del paso c) con 2 litros de mezcla de acetonitrilo:hexano (90:10 vol/vol) con agitación seguido de la adición de 772 g de persulfato de potasio para obtener una suspensión agitable. Se añadieron 40 g de ácido sulfúrico concentrado a la suspensión en 10 minutos seguido de calentamiento a 60-65 °C durante 8 horas para obtener una masa de reacción. Después de 8 horas, la masa de reacción se concentró a 78-82 °C y se controló mediante HPLC. La masa de reacción se tomó para el tratamiento después de que el material de inicio era <0,5%.

Preparación: se trabajó la masa de reacción y se obtuvo una capa orgánica que contenía éster de bromopirazol.

e) Preparación de ácido 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1-H-pirazol-5-carboxílico: 2,58 kg de el filtrado del paso d) (4,428 moles) se mezcló con 1,1 litros de NaOH 5N y 0,71 g de bromuro de tetrabutilamonio seguido de calentamiento a 60 °C con agitación para obtener una masa de reacción. La reacción se controló mediante HPLC. La reacción se tomó para tratamiento cuando el material de inicio era <0,2%.

Preparación: se elaboró la masa de reacción y se obtuvieron 917 g de torta que se purificó para obtener 785 g de ácido 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1-H-pirazol-5-carboxílico con 96% pureza.

### **Experimento 3 - Reacción del Intermedio A con el Intermedio B para obtener Clorantraniliprol**

Se mezclaron 773 g del intermedio B con 7,5 litros de acetonitrilo para obtener una solución transparente. Se añadieron 318 g de carbonato de sodio a la solución transparente con agitación a 22-25 °C durante 10 minutos seguido de equilibrio durante 30 minutos para obtener una suspensión agitable espesa. Se añadieron 322 g de cloruro de metanosulfonilo a la suspensión agitable espesa a 22-25 °C con agitación durante 1 hora seguido de la adición de 474 g del intermedio A (preparado según la presente descripción) con agitación durante 15 min para obtener una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se equilibró a 22-25 °C durante 1 hora seguido de la adición de 318 g de carbonato de sodio y 321 g de cloruro de metanosulfonilo a 22-25 °C durante 4 horas para obtener una masa de reacción. Se burbujéo metilamina a través de la masa de reacción para obtener una mezcla de reacción final. La reacción se controló mediante HPLC. La reacción se terminó después de que HPLC mostrara la ausencia de intermedios.

Preparación: se elaboró la masa de reacción y se obtuvieron 1085 g de torta que comprendía clorantraniliprol con una pureza del 96%.

Una capa acuosa obtenida después del procesamiento de la masa de reacción del experimento 3 (de un tamaño de lote de 3,5 moles) se concentró para obtener 1,47 kg de una torta inorgánica que comprendía sal sódica de ácido metanosulfónico. La torta se mezcló con

dicloruro de etileno en una concentración de 1,5 ml/g de torta junto con 2,28 ml de DMF/mol para obtener una suspensión. Además, se añadieron 1,1 kg de cloruro de tionilo por debajo de la superficie de la suspensión a 50-55 °C durante 7 horas. La reacción se controló mediante la transformación de gas en un depurador.

Preparación: la masa de reacción se trató por filtración y destilación al vacío para obtener 577 g de cloruro de metanosulfonilo con una pureza del 93%.

El cloruro de metanosulfonilo se recuperó al 72% p/p después de convertir la sal sódica de MSA en su cloruro de ácido utilizando cloruro de tionilo en dicloroetano como disolvente. La sal de sodio se recuperó del experimento 3 concentrando completamente la capa acuosa.

## **AVANCES TÉCNICOS Y RELEVANCIA ECONÓMICA**

La presente divulgación descrita anteriormente tiene varias ventajas técnicas que incluyen, entre otras, la realización:

- un proceso simple, eficiente y económico para la preparación de Clorantraniliprol; y
- proporciona un rendimiento comparativamente alto con una mayor pureza de clorantraniliprol;
- el cloruro de metanosulfonilo se puede recuperar y reutilizar.

Las realizaciones de este documento y las diversas características y detalles ventajosos de las mismas se explican con referencia a las realizaciones no restrictivas en la siguiente descripción. Se omiten las descripciones de componentes y técnicas de procesamiento bien conocidos para no tapar innecesariamente las realizaciones de este documento. Los ejemplos utilizados en el presente documento están destinados simplemente a facilitar la comprensión de las formas en que se pueden practicar las realizaciones del presente documento y permitir además a los capacitados en la técnica practicar las realizaciones del presente documento. En consecuencia, los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de las realizaciones del presente documento.

La descripción anterior de las realizaciones específicas revela íntegramente la naturaleza general de las realizaciones en este documento que otros pueden modificar y/o adaptar

fácilmente, aplicando el conocimiento actual, para diversas aplicaciones de tales realizaciones específicas sin apartarse del concepto genérico y, por lo tanto, esas adaptaciones y modificaciones deben estar destinadas a ser comprendidas dentro del significado y rango de equivalentes de las realizaciones descritas. Debe entenderse que la fraseología o terminología empleada en el presente documento tiene fines de descripción y no de limitación. Por lo tanto, aunque las realizaciones del presente documento se describen en términos de realizaciones preferidas, aquellas personas capacitadas en la técnica reconocerán que las realizaciones del presente documento se pueden practicar con modificaciones sin alejarse del espíritu y el alcance de las realizaciones descritas en este documento.

El uso de la expresión "al menos" o "al menos uno" sugiere el uso de uno o más elementos o ingredientes o cantidades, ya que el uso puede darse en la realización de la divulgación para lograr uno o más de los objetivos o resultados deseados.

Cualquier discusión sobre documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que se haya incluido en esta especificación tiene el único propósito de proporcionar un contexto para la divulgación. No debe tomarse como una admisión de que cualquiera o todos estos asuntos forman parte de la base del estado de la técnica o eran de conocimiento general común en el campo relevante para la divulgación, ya que existían en cualquier lugar antes de la fecha de prioridad de esta solicitud.

Los valores numéricos mencionados para los diversos parámetros físicos, dimensiones o cantidades son solo aproximaciones y se prevé que los valores superiores/inferiores a los valores numéricos asignados a los parámetros, dimensiones o cantidades estén incluidos dentro del alcance de la divulgación, a menos que exista una declaración en la especificación que exprese lo contrario.

Si bien aquí se ha puesto un énfasis considerable en los componentes y partes componentes de las realizaciones preferidas, se apreciará que se pueden realizar muchas realizaciones y muchos cambios en las realizaciones preferidas sin apartarse de los principios de la divulgación. Estos y otros cambios en la realización preferida, así como otras realizaciones de la divulgación, serán evidentes para aquellas personas capacitadas en la técnica a partir de la presente divulgación, por lo que debe entenderse claramente que el asunto descriptivo

anterior debe interpretarse simplemente como ilustrativo de la divulgación y no como una limitación.