

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 503 541**

51 Int. Cl.:

C07D 213/72 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2008** **E 08792139 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014** **EP 2170829**

54 Título: **Procedimiento para producir compuestos de toluidina**

30 Prioridad:

02.08.2007 JP 2007202210

02.08.2007 JP 2007202220

12.10.2007 JP 2007266000

19.02.2008 JP 2008037841

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.10.2014

73 Titular/es:

ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD. (100.0%)
3-15, Edobori 1-chome Nishi-ku Osaka-shi
Osaka 550-0002, JP

72 Inventor/es:

MURAI, SHIGEO;
YOSHIZAWA, HIROSHI;
OHSHIMA, TAKESHI;
MURAKAMI, KATSUYOSHI;
ANDO, TAKAYOSHI;
NAKAMURA, TADASHI;
ADACHI, NORIO y
ISOGAI, AKIHIKO

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 503 541 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Descripción

Procedimiento para producir compuestos de toluidina

5 Antecedentes de la invención

Campo técnico

10 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como ingrediente activo de plaguicidas (nombre común: fluazinam).

Técnica anterior

15 El documento USP 4.331.670 (Documento de Patente 1) describe un procedimiento para producir 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina que comprende hacer reaccionar 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina y 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro en presencia de un álcali y un disolvente y describe hidróxidos, carbonatos e hidruros de metales alcalinos, o hidróxidos y carbonatos de metales alcalinotérreos como ejemplos del álcali y disolventes polares apróticos tales como dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano (THF), sulfolano y dioxano como ejemplos del disolvente.

20 El documento WO 2007/060662 (Documento de Patente 2) describe el uso de metilisobutilcetona (MIBK) como disolvente en el procedimiento anteriormente mencionado descrito en el documento USP 4.331.670 (Documento de Patente 1). El Documento de Patente 2 describe que se logra un mayor rendimiento cuando se minimiza la presencia de agua, que es difícilmente miscible con MIBK, en la reacción para disminuir el sub-producto de la hidrólisis y que la presencia de una elevada concentración de agua resultante de la reacción o atribuida a los reactivos incrementa el sub-producto de la hidrólisis y de ese modo disminuye el rendimiento. El Documento de Patente 2 también describe que la razón del disolvente con respecto al reaccionante debe ser mayor de aproximadamente 10% p/v y que el disolvente es preferiblemente MIBK pura (por ejemplo, con una pureza de aproximadamente 98%) o MIBK reciclada con un contenido de agua de menos de 2%, y que en la producción de fluazinam como producto deseado descrito en el Ejemplo 2, la reacción se llevó a cabo añadiendo KOH sólido (3,5 eq. moles) a una mezcla de 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina, 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro y un azeotropo de MIBK que contiene 1,6% de agua.

Documento de Patente 1: USP 4.331.670

Documento de Patente 2: WO 2007/060662

Descripción de la invención

40 Debido a que el fluazinam es excelente como ingrediente activo de plaguicidas y muy útil, se desea producir fluazinam de manera eficaz en una forma apropiada con operaciones simples a un bajo coste de una manera respetuosa con el medio ambiente. Especialmente, existe una demanda de procedimientos preferibles desde el punto de vista del coste para la producción industrial, la simplicidad de los procedimientos de reacción y la seguridad.

45 A través de una búsqueda intensa de las condiciones de reacción y los procedimientos de reacción para una producción más eficaz e industrialmente ventajosa de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina, los autores de la presente invención encontraron que el uso intencionado de una cantidad sustancial de agua conlleva diversas ventajas y permite un elevado rendimiento del producto deseado, y que el uso de un disolvente concreto o el uso de un disolvente concreto en presencia de una cantidad sustancial de agua conduce a un excelente rendimiento de la reacción y es favorable para las operaciones posteriores al tratamiento tales como el aislamiento, la purificación y la recuperación del producto y completaron la presente invención basándose en estos descubrimientos.

Es decir, la presente invención proporciona lo siguiente.

1. [1] Un procedimiento para producir 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina, que comprende (1) una etapa en la que se hacen reaccionar 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina y 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro en presencia de un componente alcalino seleccionado del grupo que consiste en hidróxidos y carbonatos de metales alcalinos e hidróxidos y carbonatos de metales alcalinotérreos tales como una sustancia alcalina, un disolvente seleccionado del grupo que consiste en cetonas, nitrilos, éteres y ésteres y una cantidad suficiente de agua para disolver sustancialmente el componente alcalino, (2) una etapa en la que se neutraliza o acidula la mezcla de reacción con un ácido y (3) una etapa en donde la mezcla que contiene 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto de reacción y el disolvente de reacción se mezcla con agua y a continuación el disolvente de reacción se retira mediante destilación para hacer precipitar los cristales del producto, en donde en la etapa (1), el agua está presente en una cantidad de 20-40 % con respecto al total de agua y el disolvente.

2. [2] El procedimiento de acuerdo con el apartado [1], en donde la sustancia alcalina es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, y el disolvente es una cetona, un nitrilo, un éter o un éster.
3. [3] El procedimiento de acuerdo con el apartado [1] o [2], en donde el disolvente es dioxano.
4. [4] El procedimiento de acuerdo con el apartado [1] o [2], en donde el disolvente es acetato de etilo.
55. [5] El procedimiento de acuerdo con el apartado [1] o [2], en donde el disolvente es acetato de butilo.
6. [6] El procedimiento de acuerdo con el apartado [1] o [2], en donde el disolvente es metilisobutilcetona (MIBK).
7. [7] El procedimiento de acuerdo con el apartado [1] o [2], en donde el disolvente es tetrahidrofurano.
8. [8] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [7], en donde el ácido es ácido clorhídrico.
10. [9] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [7], en donde el ácido es ácido sulfúrico.
10. [10] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [9], en donde en la etapa (1), se encuentra presente 35-50% de solución acuosa de hidróxido de sodio o una cantidad correspondiente de una mezcla de solución acuosa de hidróxido de sodio, hidróxido de sodio sólido y agua en una cantidad de al menos 2 moles, preferiblemente de 6 a 10 moles, con respecto a 1 mol de 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina.
15. [11] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [10], en donde el disolvente se utiliza en una cantidad de 50 a 1.000 g, preferiblemente de 100 a 700 g, con respecto a 100 g de 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina.
11. [12] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [9], en donde en la etapa (2), la mezcla de reacción se separa, y la fase orgánica se neutraliza o se acidula con el ácido.
2012. [13] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [9] y [12], en donde el pH se ajusta de 2 a 6 con el ácido.
13. [14] El procedimiento de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [9], en donde en la etapa (3), los cristales se hacen precipitar en presencia de cristales α del producto de reacción como siembra.
14. [15] Un procedimiento para producir 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina, que comprende hacer reaccionar 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina y 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro en presencia de un componente alcalino seleccionado del grupo que consiste en hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, un disolvente seleccionado del grupo que consiste en cetonas, nitrilos, éteres y ésteres y una cantidad suficiente de agua para disolver sustancialmente el componente alcalino, en donde el agua está presente en una cantidad de 20-40 % con respecto al total de agua y el disolvente.
25. 30
35. Asimismo se describe:
35. [16] Un método para purificar 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto, que comprende lavar los cristales precipitados con isopropanol hidratado para obtener el producto en una forma más pura con menos contaminantes.
40. [17] El método de acuerdo con el apartado [16], en donde los cristales precipitados se lavan con agua antes de lavarlos con isopropanol hidratado.
40. [18] Un método para secar un producto, que comprende secar 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto a una presión reducida.
40. [19] El método para secar un producto de acuerdo con el apartado [18], en donde el secado se lleva a cabo a una presión reducida de a lo sumo 300 mmHg.
45. [20] El método de secado del producto de acuerdo con el apartado [18], en donde el secado se lleva a cabo a una presión reducida de a lo sumo 200 mmHg.
45. [21] El método de secado del producto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [18] a [20], en donde el secado se lleva a cabo a una temperatura de 115°C o menos.
45. [22] El método de secado del producto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [18] a [20], en donde el secado se lleva a cabo a una temperatura de 70°C o menos.
50. De acuerdo con la presente invención, en la producción de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina haciendo reaccionar 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina y 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro, es posible no solamente obtener el producto deseado con excelentes rendimientos utilizando sistemas de reacción industrialmente ventajosos a través de procedimientos simples, sino también aislar y purificar el producto deseado eficazmente y ventajosamente desde el punto de vista industrial. El procedimiento de la presente invención proporciona un elevado rendimiento del producto deseado y por lo tanto es ventajoso sobre los procedimientos convencionales en aplicabilidad industrial. Adicionalmente, es un proceso industrial excelente desde el punto de vista del coste, las operaciones y la seguridad.
55. Otros objetos, ventajas y aspectos de la presente invención serían evidentes para un experto en la técnica a partir de la siguiente descripción. Sin embargo, se debe entender que la siguiente descripción y los ejemplos específicos de la presente memoria descriptiva ilustran las realizaciones preferibles de la presente invención solo por motivos expositivos. A partir de las enseñanzas de la siguiente descripción y el resto de la presente memoria descriptiva, un experto en la técnica comprendería fácilmente los diferentes posibles cambios y/o revisiones (modificaciones) dentro
- 60.

de la intención de la presente invención y el alcance de la presente invención descrito en la presente memoria descriptiva. Todos los documentos de patente y los documentos de referencia referidos en la presente memoria son referidos con fines explicativos.

5 Mejor modo de llevar a cabo la invención

Es necesario llevar a cabo la etapa (1) anteriormente mencionada a una concentración de álcali suficiente, preferiblemente a la concentración de álcali más alta posible o en condiciones altamente alcalinas. No obstante, la presencia de cristales del álcali complica de manera desfavorable el procedimiento debido a la filtración de la mezcla de reacción o sería necesaria una gran cantidad de agua para su disolución. En cuanto a la sustancia alcalina, se pueden mencionar componentes alcalinos tales como y carbonatos de metales alcalinos, hidróxidos y carbonatos de metales alcalinotérreos, y específicamente se pueden mencionar hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, carbonato de calcio y carbonato de magnesio. Se mencionan preferiblemente hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio e hidróxido de magnesio. Para uso industrial se prefiere un álcali seleccionado del grupo que consiste en hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. El hidróxido de sodio es particularmente preferido debido a que es asequible industrialmente a precios bajos. Un álcali se encuentra presente preferiblemente en el sistema en forma de una solución acuosa. Se puede añadir un álcali sólido tal como hidróxido de sodio al sistema de reacción para el ajuste de la concentración de álcali. Para simplificar, la presente invención se describirá haciendo referencia a hidróxido de sodio como ejemplo típico de la sustancia alcalina, aunque se pueden utilizar otras sustancias alcalinas en lugar de hidróxido de sodio.

En la etapa (1), pueden estar presentes al menos 2 moles, preferiblemente de 6 a 10 moles, de un componente alcalino, por ejemplo, al menos 2 moles, preferiblemente de 6 a 10 moles, de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 30-50%, o las correspondientes cantidades de un álcali tales como hidróxido de sodio y agua, en el sistema de reacción con respecto a 1 mol de 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina. La concentración de la solución acuosa de álcali tal como la solución acuosa de hidróxido de sodio anteriormente mencionada en la solución de reacción es preferiblemente de 35 a 50%, particularmente preferiblemente de 37 a 48%. La solución acuosa o las cantidades correspondientes de un álcali tal como un hidróxido de sodio y agua se pueden incorporar por supuesto al sistema de reacción utilizando una solución acuosa de álcali tal como una solución acuosa de hidróxido de sodio preparada de manera preliminar a una concentración predeterminada. Cuando se utiliza un material que contiene agua tal como 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina húmeda sin secar o un disolvente reciclado para la reacción, se pueden utilizar un álcali sólido tal como hidróxido de sodio y agua que permita agua en el material de manera que se obtenga la solución acuosa anteriormente mencionada en el reactor, y la presente invención abarca semejante caso. Por ejemplo, la concentración de una solución acuosa de álcali tal como una solución acuosa de hidróxido de sodio en el sistema de reacción se puede elevar con tal que no permanezca un álcali tal como hidróxido de sodio en forma cristalina o sólida en el sistema de reacción en el momento del aislamiento del producto deseado.

En la etapa (1), la reacción se lleva a cabo en un sistema de reacción que contiene una cantidad sustancial de agua. La cantidad sustancial de agua contenida en el sistema de reacción representa una cantidad suficiente para que no quede álcali tal como hidróxido de sodio en forma cristalina o sólida de manera que el álcali no tenga que ser separado mediante separación sólido-líquido tal como filtración o disuelto añadiendo agua cuando se aísla el producto después de la reacción. Del 20 al 40% de agua se encuentra presente con respecto al total del agua y el disolvente.

En la etapa (1), se pueden utilizar de 0,8 a 1,2 moles de 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro con respecto a 1 mol de 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina. Preferiblemente, se pueden utilizar de 1 a 1,05 moles de 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro con respecto a 1 mol de 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina. La reacción (1) es una reacción de condensación entre 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina y 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro, y los dos materiales de partida se utilizan preferiblemente a una razón dentro del intervalo anteriormente mencionado permitiendo una ligera pérdida del último, aunque se utilicen en cantidades equimolares en teoría. Sin embargo, su razón puede estar fuera del intervalo mencionado anteriormente.

En la etapa (1), se pueden utilizar de 50 a 1.000 g, preferiblemente de 100 a 700 g, de un disolvente con respecto a 100 g de 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina. El disolvente utilizado en el procedimiento de la presente invención además de la cantidad sustancial de agua se selecciona del grupo que consiste en cetonas, nitrilos, éteres y ésteres. En cuanto al disolvente, se pueden mencionar una cetona tal como acetona, metilisobutilcetona (MIBK), metiletilcetona, un nitrilo tal como acetonitrilo, un éter tal como dimetiléter, dietiléter, diisopropiléter, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano, dioxano, ciclopentilmetiléter, tetrahidropirano o tetrahidrofurano, un éster tal como éster metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butilico, isobutilico, terc-butilico de ácido acético o similar. En cuanto al disolvente, se prefieren metilisobutilcetona (MIBK), metiletilcetona, acetonitrilo, metil-terc-butiléter, 1,2-dimetoxietano (DME), 1,2-dietoxietano (DEE), dioxano, ciclopentilmetiléter, tetrahidropirano (THP), tetrahidrofurano (THF), acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, n-acetato de butilo, isoacetato de butilo, acetato de terc-butilo y similares. El uso de semejante disolvente no es solamente

adecuado para lograr un mayor rendimiento en la reacción (1) sino que también simplifica enormemente las operaciones hasta la recuperación del producto deseado en el procedimiento de la presente invención. Semejante disolvente es miscible con agua o forma un azeotropo de bajo punto de ebullición con agua.

El procedimiento de reacción de la etapa (1) tal como el orden en el cual se introducen los materiales de partida y el disolvente en el reactor se determina teniendo en cuenta que la reacción es exotérmica y que el 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro es susceptible de hidrólisis. El mejor procedimiento comprende introducir en primer lugar 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina y una cantidad dada de disolvente en el reactor, mezclarlos, a continuación introducir una solución acuosa de álcali tal como una solución acuosa de hidróxido de sodio y/o un álcali tal como hidróxido de sodio sólido, si fuera necesario añadiendo más agua para el ajuste de la alcalinidad de la solución resultante, mezclar la solución de reacción, enfriar la mezcla resultante a 5-30°C durante un momento e introducir 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro disuelto en el disolvente. El procedimiento se puede modificar apropiadamente a la vista de los precios de los materiales de la reacción de partida que se vayan a utilizar y las condiciones de reacción.

La temperatura de reacción es de 10 a 40°C, preferiblemente de 15 a 35°C. El tiempo de reacción es de aproximadamente 0,5 a 5 horas, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a 3,5 horas. La reacción se puede llevar a cabo en una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno o argón. El progreso y conclusión de la reacción se pueden controlar por medio de análisis instrumental tal como HPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se neutraliza o se acidula con un ácido con el fin de inactivar el exceso de álcali de la mezcla de reacción y liberar el producto de reacción de su sal con un álcali tal como sodio.

En la etapa (2), se utiliza un ácido para neutralizar o acidular la mezcla de reacción obtenida una vez completada la reacción (1). El ácido es preferiblemente ácido clorhídrico o ácido sulfúrico dependiendo de su disponibilidad industrial, aunque se puede utilizar cualquier ácido a cualquier concentración siempre que pueda neutralizar o acidular la mezcla de reacción una vez completada la reacción (1). El ácido se utiliza en una cantidad tal que neutralice o acidule la mezcla de reacción. Cuando se utiliza el ácido a una concentración elevada, se puede añadir agua al reactor de antemano. Por ejemplo, en la etapa (2), la mezcla de reacción obtenida después de la etapa (1) se puede ajustar a pH 2-7, preferiblemente pH 5-6.

Adicionalmente, en la etapa (2), la mezcla de reacción obtenida después de la etapa (1) se puede neutralizar o acidular directamente, o se puede neutralizar o acidular la fase orgánica separada de la mezcla de reacción. En el procedimiento de la presente invención, debido a que el producto de reacción se forma en forma de una sal alcalina tal como una sal de sodio y migra a la fase orgánica, no hay pérdida del producto en el momento de la separación de la mezcla de reacción después de la reacción. La adición de agua al reactor antes de la separación elimina el exceso de hidróxido de sodio o la sal resultante de la reacción tal como cloruro de sodio y mantiene favorablemente bajo el volumen del sistema de reacción en el momento de la posterior neutralización o acidulación de la fase orgánica.

En la etapa (3), la 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto de reacción cristaliza en agua tras la eliminación del disolvente de reacción mediante destilación a partir de la fase orgánica neutralizada o acidulada en la etapa (2), esto es, tras la adición de agua a la mezcla (que contiene 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto de reacción y disolvente) seguido de la eliminación del disolvente por destilación.

Con respecto al agua añadida en la etapa (3), la cantidad de agua no influye en el procedimiento en la etapa (3) en sentido estricto. Sin embargo, el uso de una cantidad excesivamente pequeña o grande de agua hace ineficaz la recuperación de los cristales precipitados por filtración. Después de la adición de una cantidad dada de agua a la fase orgánica, el producto permanece disuelto en el disolvente, y a medida que el disolvente se elimina por destilación, el producto cristaliza en agua.

El disolvente en la etapa (3) es el mismo disolvente que se usó en la etapa (1). El disolvente se puede eliminar por destilación a una temperatura de 10 a 65°C, opcionalmente a presión reducida. El disolvente eliminado se recupera típicamente en forma del azeotropo en agua y se puede reciclar en el procedimiento de la presente invención.

Los cristales del producto deseado obtenidos en la presente invención, tales como los cristales de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (nombre común: fluazinam) son un compuesto conocido descrito en The Pesticide Manual Decimotercera Edición y similares, y son cristales de color amarillo claro que tienen un punto de fusión de 115-117°C, llamados cristales α . Una forma diferente de cristales que tienen un punto de fusión inferior se llama cristales β . Se demanda una producción estable de cristales α desde el punto de vista del control de la fabricación.

En la etapa (3), la cristalización se puede llevar a cabo en presencia de cristales α del producto en forma de siembra. Cuando se lleva a cabo tal operación, los cristales precipitan en forma de cristales α . En este caso, el disolvente se

puede separar por destilación en dos etapas mediante la eliminación de aproximadamente 50 a 95% del disolvente, la introducción de la siembra y a continuación la eliminación del resto del disolvente. Esta operación garantiza la precipitación y la recuperación de los cristales α .

- 5 Los cristales precipitados en agua en la etapa (3) se pueden recuperar fácilmente por medio de filtración normal.

Los cristales de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina que precipitan en la etapa (3) se pueden purificar mediante lavado con isopropanol hidratado. En el método de purificación mediante lavado, el material de partida se puede lavar de forma preliminar con agua antes de lavar con isopropanol acuoso. El contenido de agua del isopropanol hidratado utilizado para el lavado se puede seleccionar apropiadamente para no disolver sustancialmente los cristales deseados de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina. El isopropanol (IPA) con un bajo contenido en agua disuelve desfavorablemente los cristales deseados de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina. Típicamente, se utiliza a lo sumo isopropanol acuoso al 90%, preferiblemente a lo sumo isopropanol acuoso al 85%. El isopropanol hidratado se utiliza en una cantidad de 50 a 500 g, preferiblemente de 100 a 200 g, con respecto a 100 g de cristales del producto deseado como material de partida.

Los resultados del lavado de los cristales de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina que precipitan en la etapa (3) con isopropanol hidratado se describen a continuación. Cuando los cristales de partida (derivados de PhOH, 0,25; impureza 1, 0,63; impureza 2, 0,80; otras impurezas, 2,27; producto deseado, 96,05) se lavaron con isopropanol acuoso al 85%, se obtuvieron cristales (derivados de PhOH, 0; impureza 1, 0; impureza 2, 0; otras impurezas, 0,74; producto deseado, 99,26) después del lavado. El derivado de PhOH representa un producto de descomposición de 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro (DCDNBTF), impureza 1 significa 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina (ACTF), impureza 2 significa DCDNBTF, y producto deseado significa 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina.

El producto, 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina, obtenido se seca adecuadamente a presión reducida para dar un producto seco de alta pureza. En el método para el secado de un producto, las condiciones óptimas se pueden seleccionar apropiadamente entre las condiciones que no causan descomposición del producto deseado, y por ejemplo, el secado se puede llevar a cabo a una presión reducida de a lo sumo 300 mmHg, o a una presión reducida de a lo sumo 200 mmHg. En el método de secado, el producto se puede secar, por ejemplo, a una temperatura de 115°C o menos, o a una temperatura de 70°C o menos. El método de secado puede proporcionar eficazmente una preparación estable del ingrediente activo plaguicida con una buena pureza.

- 35 Los cristales obtenidos de ese modo se formulan con diversos coadyuvantes en productos en forma de polvos, polvos mojables, suspensiones.

A continuación se describirá la presente invención con detalle haciendo referencia a Ejemplos. Sin embargo, estos Ejemplos son meras realizaciones concretas con fines explicativos y en modo alguno limitan o restringen el alcance de la presente invención.

Todos los Ejemplos se llevaron a cabo o se pueden llevar a cabo mediante técnicas convencionales comunes y convencionales para el experto en la técnica.

45 **Ejemplo 1**

Se introdujeron 33,7 g de 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina (ACTF) (pureza 99%, 0,170 moles), 130,3 g de MIBK y 14,5 g de agua en un matraz de cuatro cuellos equipado con un agitador, un termómetro y un embudo de goteo y a continuación se mezclaron con 109,61 g de una solución acuosa de NaOH al 48% y 3,59 g de escamas de NaOH (pureza 99%) con agitación. La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente 15°C, y se añadieron gota a gota 97,10 g (0,175 moles) de una solución de 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro (DCDNBTF)/MIBK al 55% mientras la temperatura se mantenía a 30°C o menos. A continuación, la reacción se llevó a cabo de 20 a 30°C durante aproximadamente 1 hora.

Se añadieron 33,4 g de agua a la mezcla de reacción, y la fase acuosa que se separó como capa inferior se eliminó. Se añadieron 73,5 g de agua a la capa de MIBK, y a continuación se añadió ácido sulfúrico al 70% gota a gota para la neutralización hasta que el pH alcanzó 5-6. La capa acuosa como capa inferior se eliminó para obtener una solución MIBK de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto de reacción. Después de la adición de 68,2 g de agua a la solución MIBK, se retiró la MIBK mediante destilación a presión reducida (150 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó 57°C. A continuación, se añadieron 0,07 g de cristales α como siembra y se añadieron 111 g de agua, y se retiró la MIBK mediante destilación a presión reducida (140 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó 59°C.

La suspensión resultante se filtró a presión reducida, y la torta resultante se lavó con 138 g de agua y 90,5 g de isopropanol acuoso al 85%. Los cristales de color amarillo resultantes se secaron a 60°C para dar 69,0 g de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina.

5 Ejemplo 2

Se introdujeron 24,8 g de ACTF (pureza 99%, 0,125 moles) y 96 g de acetato de etilo en un matraz de cuatro cuellos equipado con un agitador, un termómetro y un embudo de goteo y a continuación se mezclaron con 93,9 g de solución acuosa de NaOH al 44%. La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente 10°C, se añadieron 40,48 g de polvo de DCDNBTF (pureza 98,3%, 0,131 moles) mientras la temperatura se mantenía a 30°C o menos. A continuación, la reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas.

Tras la adición de 64 g de agua, la mezcla de reacción se neutralizó con 63,4 g de ácido sulfúrico al 70% hasta que el pH alcanzó 5-6. La fase acuosa que se separó como capa inferior se retiró para obtener una solución en acetato de etilo de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto de reacción.

Se añadieron 50 g de agua a la solución de acetato de etilo, y el acetato de etilo se eliminó mediante destilación a presión reducida (250 mmHg). El residuo se enfrió lentamente a una temperatura interna de aproximadamente 20°C, y la suspensión resultante se filtró a presión reducida. La torta resultante se lavó con 100 g de agua y 80 g de IPA acuoso al 85%. Los cristales de color amarillo resultantes se secaron a 60°C para dar 47,0 g de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina.

Ejemplo 3

Se introdujeron 49,6 g de ACTF (pureza 99%, 0,25 moles) y 192 g de acetato de butilo en un matraz de cuatro cuellos equipado con un agitador, un termómetro y un embudo de goteo y a continuación se mezclaron con 187,8 g de una solución acuosa de NaOH al 44% con agitación.

La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente 10°C, y se añadieron 80,96 g de polvo de DCDNBTF (pureza 98,3%, 0,262 mol) mientras la temperatura se mantenía a 30°C o menos. A continuación, la reacción se llevó a cabo a la temperatura ambiente durante aproximadamente 1,5 horas.

Tras la adición de 128 g de agua, la mezcla de reacción se neutralizó con 126,8 g de ácido sulfúrico al 70% hasta que el pH alcanzó 5-6. La fase acuosa que se separó como capa inferior se retiró para obtener una solución en acetato de butilo de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto de reacción.

Se añadieron 100 g de agua a la solución de acetato de butilo, y el acetato de butilo se eliminó mediante destilación a presión reducida (130 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó 50°C. Una vez que la solución volvió a la temperatura normal, se añadieron 0,1 g de cristales α de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como siembra, y adicionalmente, se añadieron 163 g de agua. El acetato de butilo se eliminó mediante destilación a presión reducida (120 mmHg) a una temperatura interna de 45°C. El residuo se enfrió lentamente a una temperatura interna de aproximadamente 20°C, y la suspensión resultante se filtró a presión reducida. La torta resultante se lavó con 200 g de agua y 160 g de IPA acuoso al 85%. Los cristales de color amarillo resultantes se secaron a 60°C para dar 100,44 g de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (p.f. 117-119,5°C).

Ejemplo 4

Se introdujeron 33,7 g de ACTF (pureza 99%, 0,170 moles) y 144,8 g de dioxano que contenía agua al 10% en un matraz de cuatro cuellos equipado con un agitador, un termómetro y un embudo de goteo y a continuación se mezclaron con 109,61 g de una solución acuosa de NaOH al 48% y 3,59 g de escamas de NaOH (pureza 99%) con agitación. La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente 15°C, y se añadieron gota a gota 97,10 g (0,175 moles) de solución de DCDNBTF/dioxano al 55% mientras la temperatura se mantenía a 30°C o menos. A continuación, la reacción se llevó a cabo a 20-30°C durante aproximadamente 2 horas.

Se añadieron 33,4 g de agua a la mezcla de reacción, y la capa acuosa que se separó como capa inferior se eliminó. Tras la adición de 73,5 g de agua, la capa de dioxano se neutralizó a pH 5-6 añadiendo gota a gota ácido sulfúrico al 70%. La capa acuosa que se separó como capa inferior se retiró para obtener una solución en dioxano de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto de reacción. Se añadieron 68,2 g de agua a la solución de dioxano, y el dioxano se eliminó mediante destilación a presión reducida (250 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó 56°C. Tras la adición de 0,07 g de cristales α en forma de siembra, se añadieron gota a gota 111 g de agua para precipitar los cristales. Adicionalmente, el dioxano se eliminó mediante destilación a presión reducida (150 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó 60°C.

La suspensión resultante se filtró a presión reducida, y la torta resultante se lavó con 138 g de agua y 90,5 g de IPA acuoso al 85%. Los cristales de color amarillo resultantes se secaron a 60°C para dar 74,0 g de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina.

Ejemplo 5

Se introdujeron 20,34 g de ACTF (pureza 96,6%, 0,1 moles) y 76,4 g de acetonitrilo en un matraz de cuatro cuellos equipado con un agitador, un termómetro y un embudo de goteo y a continuación se mezclaron con 70,3 g de una solución acuosa de NaOH al 44% con agitación. La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente 15°C, y se añadieron gota a gota 58,2 g de una solución de DCDNBTF/acetonitrilo al 55% (pureza 97,6%) mientras la temperatura se mantenía a 30°C o menos. A continuación, la reacción se llevó a cabo a 20-25°C durante aproximadamente 3 horas.

Se añadieron 19,7 g de agua, y la capa acuosa que se separó como capa inferior se eliminó. Tras la adición de 43,2 g de agua, la capa de acetonitrilo se neutralizó a pH 5-6 añadiendo gota a gota ácido sulfúrico al 70%. La capa acuosa que se separó como capa inferior se retiró para obtener una solución en acetonitrilo de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto de reacción. Se añadieron 40,1 g de agua a la solución de acetonitrilo, y se eliminaron aproximadamente 90 g de acetonitrilo a presión reducida (150 mmHg). Tras la adición de cristales α en forma de siembra, se añadieron gota a gota 65,2 g de agua para hacer precipitar los cristales. Adicionalmente, el acetonitrilo se eliminó mediante destilación a presión reducida (150 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó 60°C.

La suspensión resultante se filtró a presión reducida, y la torta se lavó con 81,4 g de agua y 62,3 g IPA acuoso al 85%. Los cristales de color amarillo resultantes se secaron a 50°C para dar 40,1 g de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina.

Ejemplo 6

Se introdujeron 20,34 g de ACTF (pureza 96,6%, 0,1 moles) y 76,4 g de DME en un matraz de cuatro cuellos equipado con un agitador, un termómetro y un embudo de goteo y a continuación se mezclaron con 70,3 g de una solución acuosa de NaOH al 44% con agitación. Se añadieron 58,2 g de una solución de DCDNBTF/DME al 55% (pureza 97,6%) mientras la temperatura se mantenía a 30°C o menos. A continuación, la reacción se llevó a cabo a 25-30°C durante aproximadamente 1 hora.

Se añadieron 19,7 g de agua a la mezcla de reacción, y la capa acuosa que se separó como capa inferior se eliminó. Tras la adición de 43,2 g de agua, la capa de DME se neutralizó a pH 5-6 añadiendo gota a gota ácido sulfúrico al 70%. La capa acuosa que se separó como capa superior se eliminó para obtener una solución en DME de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto de reacción.

Se añadieron 40,1 g de agua a la solución en DME, y el DME se eliminó mediante destilación a presión reducida (250 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó los 55°C. Tras la adición de cristales α en forma de siembra, se añadieron gota a gota 65,2 g de agua para hacer precipitar los cristales. El DME se eliminó adicionalmente mediante destilación a presión reducida (150 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó 56°C.

La suspensión resultante se filtró a presión reducida, y la torta se lavó con 81,4 g de agua y 62,3 g de IPA acuoso al 85%. Los cristales de color amarillo resultantes se secaron a 50°C para dar 43,5 g de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina.

Ejemplo 7

Se introdujeron 20,34 g de ACTF (pureza 96,6%, 0,1 moles) y 76,4 g de DEE en un matraz de cuatro cuellos equipado con un agitador, un termómetro y un embudo de goteo y a continuación se mezclaron con 70,3 g de una solución acuosa de NaOH al 44% con agitación. Se añadieron 58,2 g de una solución de DCDNBTF/DEE al 55% (pureza 97,6%) mientras la temperatura se mantenía a 30°C o menos. A continuación, la reacción se llevó a cabo a 25-30°C durante aproximadamente 5 horas.

Se añadieron 19,7 g de agua a la mezcla de reacción, y la capa acuosa que se separó como capa inferior se eliminó. Tras la adición de 43,2 g de agua, la capa de DEE se neutralizó a pH 5-6 añadiendo gota a gota ácido sulfúrico al 70%. La capa acuosa que se separó como capa inferior se retiró para obtener una solución en DEE de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto de reacción.

Se añadieron 40,1 g de agua a la solución en DEE, y el DEE se eliminó mediante destilación a presión reducida (250 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó los 58°C. Tras la adición de 60 g de agua, el DEE se eliminó

mediante destilación a presión reducida (80 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó los 50°C. Tras la adición de cristales α como siembra, se añadieron gota a gota 60 g de agua para hacer precipitar los cristales. El DEE se eliminó adicionalmente mediante destilación a presión reducida (80 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó los 45°C.

La suspensión resultante se filtró a presión reducida, y la torta se lavó con 81,4 g de agua y 62,3 g de IPA acuoso al 85%. Los cristales de color amarillo resultantes se secaron a 50°C para dar 44,7 g de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina.

Ejemplo 8

Se introdujeron 20,34 g de ACTF (pureza 96,6%, 0,1 moles) y 76,4 g de THP en un matraz de cuatro cuellos equipado con un agitador, un termómetro y un embudo de goteo y a continuación se mezclaron con 70,3 g de una solución acuosa de NaOH al 44% con agitación. La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente 15°C, y se añadieron gota a gota 58,0 g de una solución de DCDNBTF/THP al 55% (pureza 97,2%) mientras la temperatura se mantenía a 30°C o menos. A continuación, la reacción se llevó a cabo a 20-25°C durante aproximadamente 6 horas.

Se añadieron 19,7 g de agua a la mezcla de reacción, y la capa acuosa que se separó como capa inferior se eliminó. Tras la adición de 43,2 g de agua, la capa de THP se neutralizó a pH 5-6 añadiendo gota a gota ácido sulfúrico al 70%. La capa acuosa que se separó como capa inferior se retiró para obtener una solución en THP de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto de reacción.

Se añadieron 40,1 g de agua a la solución en THP, y aproximadamente 70 g de THP se eliminaron mediante destilación a presión reducida (150 mmHg). Tras la adición de cristales α como siembra, se añadieron gota a gota 65,2 g de agua para hacer precipitar los cristales. Adicionalmente, el THP se eliminó mediante destilación a presión reducida (150 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó los 60°C.

La suspensión resultante se filtró a presión reducida, y la torta se lavó con 81,4 g de agua y 62,3 g de IPA acuoso al 85%. Los cristales de color amarillo resultantes se secaron a 50°C para dar 42,7 g de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina.

Ejemplo 9

Se introdujeron 24,8 g de 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina (ACTF) (pureza 99%, 0,125 moles) y 95,8 g de THF en un matraz de cuatro cuellos equipado con un agitador, un termómetro y un embudo de goteo y a continuación se mezclaron con 93,9 g de solución acuosa de NaOH al 44% con agitación. La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente 15°C, y se añadieron gota a gota 71,7 g (0,129 moles) de una solución de 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzotri fluoruro (DCDNBTF)/THF al 55% mientras la temperatura se mantenía a 30°C o menos. A continuación, la reacción se llevó a cabo a 20-30°C durante aproximadamente 3 horas.

Tras la adición de 126,6 g de agua, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido sulfúrico al 70% a pH 5-6. La capa acuosa que se separó como capa inferior se retiró para obtener una solución en THF de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto de reacción. Se añadieron 50 g de agua a la solución en THF, y el THF se eliminó mediante destilación a presión reducida (250 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó 57°C. El residuo se enfrió lentamente a una temperatura interna de aproximadamente 55°C, y se añadieron 91,2 g de agua para hacer precipitar los cristales. Adicionalmente, se eliminó el THF mediante destilación a presión reducida (150 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó los 63°C.

La suspensión resultante se filtró, y la torta se lavó con 136 g de agua y 78,9 g de isopropanol acuoso al 85% (IPA ac.). Los cristales de color amarillo resultantes se secaron a 60°C para dar 55,2 g de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina.

Ejemplo 10

Se introdujeron 33,7 g de ACTF (pureza 99%, 0,170 moles) y 144,8 g de THF que contenía agua al 10% en un matraz de cuatro cuellos equipado con un agitador, un termómetro y un embudo de goteo y a continuación se mezclaron con 109,61 g de solución acuosa de NaOH al 48% y 3,59 g de escamas de NaOH (pureza 99%) con agitación. La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente 15°C, y se añadieron gota a gota 97,10 g (0,175 moles) de una solución de DCDNBTF/THF al 55% mientras la temperatura se mantenía a 30°C o menos. A continuación, la reacción se llevó a cabo a 20-30°C durante aproximadamente 2 horas. Se añadieron 33,4 g de agua a la mezcla de reacción, y la capa acuosa que se separó como capa inferior se eliminó. Tras la adición de 73,5 g de agua, la capa de THF se neutralizó a pH 5-6 añadiendo gota a gota ácido sulfúrico al 70%. La capa acuosa que se separó como capa inferior se retiró para obtener una solución en THF de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto de reacción. Se añadieron 68,2 g de agua a la solución en THF, y el THF se

eliminó mediante destilación a presión reducida (250 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó 56°C. Tras la adición de 0,07 g de cristales α en forma de siembra, se añadieron gota a gota 111 g de agua para hacer precipitar los cristales. Adicionalmente, el THF se eliminó mediante destilación a presión reducida (150 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó los 60°C.

La suspensión resultante se filtró a presión reducida, y la torta se lavó con 138 g de agua y 90,5 g de IPA acuoso al 85%. Los cristales de color amarillo resultantes se secaron a 60°C para dar 74,7 g de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina (p.f. 117,5-120°C).

Ejemplo 11

Se introdujeron 54,5 g de KOH (pureza 85%) y 50,8 g de agua en un matraz de cuatro cuellos equipado con un agitador, un termómetro y un embudo de goteo, a continuación se enfriaron a 20-30°C con agitación y se mezclaron con 19,8 g de 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina (ACTF) (pureza 99%, 0,100 moles) y 76,6 g de THF.

La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente 20°C, y se añadieron gota a gota 57,5 g (0,103 moles) de una solución de 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro (DCDNBTF)/THF al 55% mientras la temperatura se mantenía a 30°C o menos. A continuación, la reacción se llevó a cabo a 20-30°C durante 2 horas.

Se añadieron 19,9 g de agua a la mezcla de reacción, y la capa acuosa se eliminó. Tras la adición de 39,3 g de agua, la capa orgánica se ajustó a pH 5-6 con ácido clorhídrico concentrado al 35%. La capa acuosa se eliminó de nuevo para obtener una solución en THF de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto de reacción.

Se añadieron 40,1 g de agua a la solución en THF, y el THF se eliminó mediante destilación a presión reducida (250 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó los 52°C. Se añadieron 0,04 g de cristales α en forma de siembra en el mismo intervalo de temperatura y se añadieron gota a gota 65,3 g de agua para hacer precipitar los cristales. El THF se eliminó adicionalmente mediante destilación a presión reducida (150 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó los 62°C. Una vez completada la eliminación del THF, se añadieron 37,4 g de agua para mejorar la dispersabilidad, y la suspensión se enfrió a 25°C o menos.

La suspensión se filtró a presión reducida, y la torta se lavó con 81,4 g de agua y 53,25 g de isopropanol acuoso al 85% (IPA ac). Los cristales de color amarillo resultantes se secaron a 60°C para dar 43,2 g de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina.

Ejemplo 12

Se introdujeron 16,5 g de KOH (pureza 85%) y 9,00 g de agua en un matraz de cuatro cuellos equipado con un agitador, un termómetro y un embudo de goteo, a continuación se enfriaron 20-30°C con agitación y se mezclaron con 19,8 g de ACTF (pureza 99%, 0,100 moles) y 76,6 g de THF.

La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente 20°C, y se añadieron gota a gota 57,5 g (0,103 moles) de una solución de DCDNBTF/THF al 55% mientras la temperatura se mantenía a 30°C o menos. A continuación, la reacción se llevó a cabo a 20-30°C durante aproximadamente 22 horas.

Se añadieron 49,9 g de agua a la mezcla de reacción, y la capa acuosa se eliminó. Tras la adición de 39,3 g de agua, la capa orgánica se ajustó a pH 5-6 con ácido clorhídrico concentrado al 35%. La capa acuosa se eliminó de nuevo para obtener una solución en THF de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto de reacción.

Se añadieron 40,1 g de agua a la solución en THF, y el THF se eliminó mediante destilación a presión reducida (250 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó los 60°C. Se añadieron 0,04 g de cristales α en forma de siembra en el mismo intervalo de temperatura, y se añadieron gota a gota 65,3 g de agua para hacer precipitar los cristales. El THF se eliminó adicionalmente mediante destilación a presión reducida (150 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó los 60-62°C. Una vez completada la eliminación del THF, se añadieron 37,4 g de agua para mejorar la dispersabilidad, y la suspensión se enfrió a 25°C o menos.

La suspensión se filtró a presión reducida, y la torta se lavó con 81,4 g de agua y 53,25 g de isopropanol acuoso (IPA ac) al 85%. Los cristales de color amarillo resultantes se secaron a 60°C para dar 40,2 g de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina.

Ejemplo 13

Se introdujeron 59,4 g de KOH (pureza 85%) y 84,9 g de agua en un matraz de cuatro cuellos equipado con un agitador, un termómetro y un embudo de goteo, a continuación se enfriaron a 20-30°C con agitación y se mezclaron

con 19,8 g de ACTF (pureza 99%, 0,100 moles) y 76,6 g de THF.

La mezcla resultante se enfrió a aproximadamente 20°C, y se añadieron gota a gota 57,5 g (0,103 moles) de una solución de DCDNBTF/THF al 55% mientras la temperatura se mantenía a 30°C o menos. A continuación, la reacción se llevó a cabo a 20-30°C durante aproximadamente 6 horas.

Se añadieron 19,6 g de agua a la mezcla de reacción, y la capa acuosa se eliminó. Tras la adición de 39,3 g de agua, la capa orgánica se ajustó a pH 5-6 con ácido clorhídrico concentrado al 35%. La capa acuosa se eliminó de nuevo para obtener una solución en THF de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto de reacción.

Se añadieron 40,1 g de agua a la solución en THF, y el THF se eliminó mediante destilación a presión reducida (250 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó 56°C. Se añadieron 0,04 g de cristales α en forma de siembra en el mismo intervalo de temperatura, y se añadieron gota a gota 65,3 g de agua para hacer precipitar los cristales. El THF se eliminó adicionalmente a presión reducida (150 mmHg) hasta que la temperatura interna alcanzó los 60°C. Una vez completada la eliminación del THF, se añadieron 37,4 g de agua para mejorar la dispersabilidad, y la suspensión se enfrió a 25°C o menos.

La suspensión se filtró a presión reducida, y la torta se lavó con 81,4 g de agua y 53,25 g de isopropanol acuoso (IPA ac.) al 85%. Los cristales de color amarillo resultantes se secaron a 60°C para dar 41,9 g de 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina.

Aplicabilidad industrial

La presente invención hace posible obtener de manera eficaz una preparación altamente pura de un ingrediente activo plaguicida, fluazinam, con buenos rendimientos y de una manera ventajosa industrialmente y hace posible aislar y purificar el producto deseado del sistema de reacción para su síntesis y obtener una preparación seca del producto deseado eficazmente a un bajo coste con operaciones simples. Por lo tanto, el procedimiento de la presente invención es un procedimiento excelente industrialmente.

Está claro que la presente invención se puede poner en práctica de otras maneras distintas a las descritas en los Ejemplos.

Se hace referencia a las descripciones completas de la Solicitud de Patente Japonesa Núm. 2007-202210 presentada el 2 de Agosto de 2007, la Solicitud de Patente Japonesa Núm. 2007-202220 presentada el 2 de Agosto de 2007, la Solicitud de Patente Japonesa Núm. 2007-266000 presentada el 12 de Octubre de 2007 y la Solicitud de Patente Japonesa Núm. 2008-037841 presentada el 19 de Febrero de 2008, incluyendo las memorias descriptivas, las reivindicaciones y los resúmenes.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina, que comprende (1) una etapa en la que se hace reaccionar 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina y 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro en presencia de un componente alcalino seleccionado del grupo que consiste en hidróxidos y carbonatos metales alcalinos e hidróxidos y carbonatos de metales alcalinotérreos como sustancia alcalina, un disolvente seleccionado del grupo que consiste en cetonas, nitrilos, éteres y ésteres y una cantidad suficiente de agua para disolver sustancialmente el componente alcalino, (2) una etapa en la que se neutraliza o acidula la mezcla de reacción con un ácido y (3) una etapa en donde la mezcla que contiene 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina como producto de reacción y el disolvente de reacción se mezcla con agua y a continuación el disolvente de reacción se elimina mediante destilación para hacer precipitar los cristales del producto, en donde en la etapa (1), el agua se encuentra presente en una cantidad de 20-40% con respecto al total de agua y el disolvente.
2. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde la sustancia alcalina es hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, y el disolvente es una cetona, un nitrilo, un éter o un éster.
3. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el disolvente es dioxano, acetato de etilo, acetato de butilo, metilisobutilcetona o tetrahidrofurano.
4. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el ácido es ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.
5. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde en la etapa (1), la solución acuosa de hidróxido de sodio al 35-50% o una cantidad correspondiente de una mezcla de una solución acuosa de hidróxido de sodio, hidróxido de sodio sólido y agua se encuentra presente en una cantidad de al menos 2 moles con respecto a 1 mol de 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina.
6. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde en la etapa (1), se utiliza 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro en una cantidad de 0,8 a 1,2 moles con respecto a 1 mol de 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina.
7. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el disolvente se utiliza en una cantidad de 50 a 1000 g con respecto a 100 g de 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina.
8. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde en la etapa (2), la mezcla de reacción se separa, y la fase orgánica se neutraliza o se acidula con el ácido.
9. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde el pH se ajusta de 2 a 6 con el ácido.
10. El procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde en la etapa (3), los cristales se hacen precipitar en presencia de cristales α del producto de reacción en forma de siembra.
11. Un procedimiento para producir 3-cloro-N-(3-cloro-5-trifluorometil-2-piridil)- α,α,α -trifluoro-2,6-dinitro-p-toluidina, que comprende hacer reaccionar 2-amino-3-cloro-5-trifluorometilpiridina y 2,4-dicloro-3,5-dinitrobenzotrifluoruro en presencia de un componente alcalino seleccionado del grupo que consiste en hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, un disolvente seleccionado del grupo que consiste en cetonas, nitrilos, éteres y ésteres y una cantidad suficiente de agua para disolver sustancialmente el componente alcalino, en donde el agua se encuentra presente en una cantidad de 20-40% con respecto al total del agua y el disolvente.