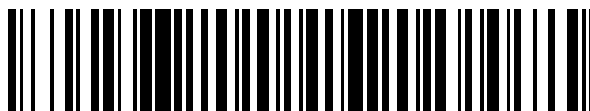


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 152**

51 Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 265/14 (2006.01)
C07C 271/28 (2006.01)
C07C 237/30 (2006.01)
C07D 231/16 (2006.01)
C07D 265/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2007** **E 11007351 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014** **EP 2394983**

54 Título: **Proceso de obtención de 2-amino-5-halobenzamidas 3-sustituidas**

30 Prioridad:

19.07.2006 US 831781 P

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

18.12.2014

73 Titular/es:

E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
(100.0%)
1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898, US

72 Inventor/es:

DAVIS, RICHARD, FRANK;
SHAPIRO, RAFAEL y
TAYLOR, ERIC, DEGUYON

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 525 152 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

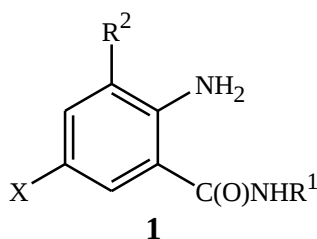
Proceso de obtención de 2-amino-5-halobenzamidas 3-sustituidas

Antecedentes de la invención

- 5 Como se describe en los documentos de publicación de patente PCT WO 2003/015518, WO 2006/055922 y WO 2006/062978, las 2-amino-5-halobenzamidas 3-sustituidas son materiales de partida útiles para preparar diamidas artropodiales de ácido antranílico. La patente WO 2006/062978 describe que se pueden preparar 2-amino-5-halobenzamidas 3-sustituidas mediante la halogenación de las 2-aminobenzamidas 3-sustituidas correspondientes. Puesto que el grupo amino se activa con mucha potencia para la sustitución electrofílica en el anillo bencénico, las 2-aminobenzamidas 3-sustituidas reaccionan rápidamente con los reactivos de halogenación electrofílicos en la posición 5. Sin embargo, los productos resultantes, al ser anilinas y estar solamente parcialmente desactivados por monohalogenación, pueden experimentar una halogenación adicional. Por tanto, existe la necesidad de obtener nuevos métodos para preparar 2-amino-5-halobenzamidas 3-sustituidas sin hacer reaccionar una anilina directamente con un agente de halogenación.

15 Sumario de la invención

Esta invención proporciona un método para preparar un compuesto de la Fórmula 1

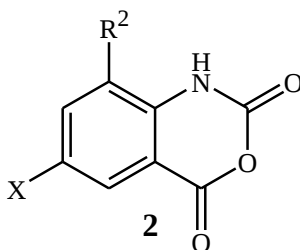


- 20 en la que R¹ es H, alquilo C₁–C₄, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo;

R² es CH₃ o Cl; y

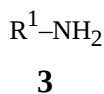
X es Cl o Br;

que comprende poner en contacto un compuesto de la Fórmula 2



25

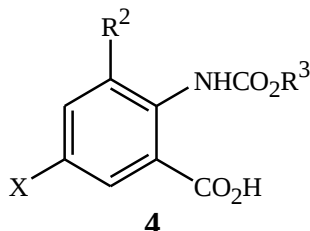
con un compuesto de la Fórmula 3



en presencia de un ácido carboxílico en un medio de reacción que contiene no más de 1% de agua en peso y que comprende un disolvente orgánico adecuado.

30

Preferiblemente, el compuesto de la Fórmula 2 en la que R^2 es CH_3 o Cl ; y X es Cl o Br ; se prepara mediante un método que comprende poner en contacto un compuesto de la Fórmula 4



5

en la que R^3 es alquilo $\text{C}_1\text{--C}_6$ o alquenilo $\text{C}_3\text{--C}_6$, cada uno sustituido opcionalmente con hasta 3 halógenos y hasta 1 fenilo;

con tribromuro de fósforo.

Detalles de la invención

En la presente memoria, los términos “comprende,” “que comprende,” “incluye,” “incluidos,” “tiene,” “que tiene”, o cualquier variación de los mismos, se utilizan con el fin de cubrir una inclusión no exclusiva. Por ejemplo, una composición, proceso, método, artículo, o aparato que comprende una lista de elementos no se limita necesariamente solo a dichos elementos, sino que puede incluir otros elementos que no se muestran expresamente en una lista o son inherentes a dicha composición, proceso, método, artículo o aparato. Además, a menos que se indique expresamente lo contrario, “o” hace referencia a un o incluyente y no a un o excluyente. Por ejemplo, una condición A o B se satisface mediante una de las siguientes opciones: A es verdadera (o presente) y B es falsa (o no está presente), A es falsa (o no está presente) y B es verdadera (o presente), y tanto A como B son verdaderas (o presentes).

También, los artículos indefinidos “un” y “una” que preceden a un elemento o componente de la invención no deben interpretarse como restrictivos con respecto al número de casos (es decir, apariciones) del elemento o componente. Por lo tanto, “un” o “una” incluyen uno, o al menos uno, y la forma en singular de la palabra del elemento o componente también incluye el plural, a menos que el número obviamente indique que es singular.

El término “sustituido opcionalmente” en la definición de un radical (p. ej., alquilo o alquenilo) significa que el radical no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes hasta cualquier límite especificado de número de sustituyentes. Como “sustituido opcionalmente” incluye la opción de no sustitución, la frase “cada uno sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes” significa que opcionalmente 0, 1, 2 o 3 sustituyentes están presentes. Por lo tanto, “cada uno sustituido opcionalmente con 1-3 sustituyentes” significa lo mismo que “cada uno sustituido opcionalmente con 0-3 sustituyentes” y que “cada uno sustituido opcionalmente con hasta 3 sustituyentes”. Las frases relacionadas que repiten la expresión “sustituido opcionalmente” se definen de un modo análogo. Como ejemplos adicionales, “cada uno sustituido opcionalmente con hasta 3 halógenos” significa lo mismo que “cada uno sustituido opcionalmente con 1-3 halógenos”, y “cada uno sustituido opcionalmente con hasta 1 fenilo” significa lo mismo que “cada uno sustituido opcionalmente con 0-1 fenilo”. Cuando el término “halógeno” se repite en el contexto de un intervalo que incluye 1 o más de uno (p. ej., “hasta 3 halógenos”), la forma de la palabra “halógeno” en singular significa “halógenos” o “átomos de halógeno” cuando está presente más de un átomo de halógeno. Cuando está presente más de un sustituyente, las sustituciones correspondientes son independientes entre sí. Por ejemplo, cuando están presentes dos o más halógenos como sustituyentes, cada uno de los átomos de halógeno puede ser el mismo o halógenos diferentes.

Las relaciones generalmente se citan en la presente memoria como números individuales, con relación al número 1; por ejemplo, una relación de 4 significa 4: 1.

Tal y como se indica en la presente descripción y reivindicaciones, el término “ácido carboxílico” significa un compuesto químico orgánico que comprende al menos un grupo funcional ácido carboxílico (es decir, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$). El término “ácido carboxílico” no incluye el compuesto ácido carbónico (es decir, $\text{HOC}(\text{O})\text{OH}$). Los ácidos carboxílicos incluyen, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido maleico, y ácido cítrico. El término “ pK_a efectivo” hace referencia al pK_a del grupo funcional ácido carboxílico o, si el compuesto tiene más de un grupo funcional ácido carboxílico, “ pK_a efectivo” hace referencia al pK_a del grupo funcional ácido carboxílico más ácido. Tal y como se indica en la presente memoria, el “pH efectivo” de una sustancia o mezcla no acuosa, por ejemplo una mezcla de reacción, se determina mezclando una parte alícuota de la sustancia o mezcla con aproximadamente de 5 a 20 volúmenes de agua y, a continuación, midiendo el pH de la mezcla acuosa resultante (p. ej., con un medidor de pH). Tal y como se indica en la presente memoria, una

sustancia “sustancialmente anhidra” significa que la sustancia no contiene más de aproximadamente 1% de agua en peso. El nombre químico “anhídrido isatoico” es otro nombre que corresponde al nombre actual de Chemical Abstracts “2*H*-3,1-benzoxacin-2,4(1*H*)-diona”.

Las realizaciones de la presente invención incluyen:

- 5 Realización A1. El método descrito en el Sumario de la invención para preparar un compuesto de la Fórmula 1 que comprende poner en contacto un compuesto de la Fórmula 2 con un compuesto de la Fórmula 3 en presencia de un ácido carboxílico.

Realización A2. El método de realización A1 en el que R¹ es alquilo C₁-C₄, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo.
- 10 Realización A3. El método de la realización A2 en el que R¹ es alquilo C₁-C₄ o ciclopropilmetilo.

Realización A4. El método de la realización A3 en el que R¹ es metilo.

Realización A5. El método de la realización A1 en el que la relación molar del compuesto de la Fórmula 3 al compuesto de la Fórmula 2 es de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2.
- 15 Realización A5a. El método de la realización A5 en el que la relación molar del compuesto de la Fórmula 3 al compuesto de la Fórmula 2 es de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5.

Realización A5b. El método de la realización A5a en el que la relación molar del compuesto de la Fórmula 3 al compuesto de la Fórmula 2 es de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,3.

Realización A5c. El método de la realización A5b en el que la relación molar del compuesto de la Fórmula 3 al compuesto de la Fórmula 2 es de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,3.
- 20 Realización A10. El método de la realización A1 en el que el medio de reacción contiene 0,1% de agua en peso o menos.

Realización A11. El método de la realización A7 en el que el medio de reacción es sustancialmente anhidro.

Realización A12. El método de cualquiera de las realizaciones A6 y A7 en el que el disolvente orgánico comprende uno o más disolventes seleccionados de ésteres, cetonas, nitrilos, haloalcanos, éteres, e hidrocarburos aromáticos halogenados y no halogenados.
- 25 Realización A13. El método de la realización A12 en el que el disolvente orgánico comprende un éster de ácido alquilcarboxílico C₂—C₃ de un alcohol C₁—C₃.

Realización A14. El método de la realización A13 en el que el disolvente orgánico comprende acetato de etilo.
- 30 Realización A15. El método de la realización A1 en el que el contacto se produce en un medio de reacción que tiene un pH en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 7

Realización A16. El método de la realización A15 en el que el ácido carboxílico se selecciona de modo que proporcione un pH dentro de dicho intervalo.

Realización A17. El método de la realización A1 en el que el ácido carboxílico tiene un pKa efectivo entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5.
- 35 Realización A18. El método de la realización A1 en el que el ácido carboxílico es ácido alquilcarboxílico C₂—C₁₈.

Realización A19. El método de la realización A18 en el que el ácido carboxílico es ácido acético.

Realización A20. El método de la realización A1 en el que la relación molar del compuesto de la Fórmula 3 al ácido carboxílico es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 3.
- 40 Realización A20a. El método de la realización A20 en el que la relación molar del compuesto de la Fórmula 3 al ácido carboxílico es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 1,2.

Realización A20b. El método de la realización A20 en el que la relación molar del compuesto de la Fórmula 3 al ácido carboxílico es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 3.

Realización A20c. El método de la realización A20b en el que la relación molar del compuesto de la Fórmula 3 al ácido carboxílico es de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,2.

- Realización A21. El método de la realización A1 en el que el compuesto de la Fórmula 2 se pone en contacto con el compuesto de la Fórmula 3 y el ácido carboxílico a una temperatura de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 75 °C.
- 5 Realización A21a. El método de la realización A21 en el que la temperatura es de entre aproximadamente 15 y aproximadamente 70 °C.
- Realización A21b. El método de la realización A21a en el que la temperatura es de entre aproximadamente 35 y aproximadamente 60 °C.
- Realización A21c. El método de la realización A21b en el que la temperatura es de entre aproximadamente 35 y aproximadamente 55 °C.
- 10 Realización A21d. El método de la realización A21b en el que la temperatura es de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 °C.
- Realización A22. El método de la realización A21d en el que la temperatura es de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 55 °C.
- 15 Realización A23. El método de la realización A1 en el que el compuesto de la Fórmula 3 se añade a una mezcla del compuesto de la Fórmula 2 y el ácido carboxílico.
- Realización A24. El método de la realización A23 en el que el compuesto de la Fórmula 3 se añade en forma anhidra (es decir, sustancialmente en forma anhidra).
- Realización A25. El método de la realización A1 en el que el compuesto de la Fórmula 2 se prepara poniendo en contacto un compuesto de la Fórmula 4 con tribromuro de fósforo.
- 20 Realización A26. El método de la realización A1 en el que el compuesto de la Fórmula 3 se añade a una mezcla que comprende el compuesto de la Fórmula 2 y el ácido carboxílico.
- Realización B4. El método de la realización A25 en el que R³ es alquilo C₁—C₄.
- Realización B5. El método de la realización B4 en el que R³ no tiene ramificaciones en el átomo de carbono de R³ unido al oxígeno.
- 25 Realización B6. El método de la realización B5 en el que R³ es metilo o etilo.
- Realización B7. El método de la realización A25 en el que el compuesto de la Fórmula 4 se pone en contacto con el tribromuro de fósforo en presencia de un disolvente orgánico adecuado.
- Realización B8. El método de la realización B7 en el que el disolvente orgánico comprende uno o más disolventes seleccionados de ésteres, nitrilos, hidrocarburos e hidrocarburos halogenados.
- 30 Realización B8a. El método de la realización B8 en el que el disolvente orgánico comprende uno o más disolventes seleccionados de ésteres, nitrilos, haloalcanos, e hidrocarburos aromáticos halogenados y no halogenados.
- Realización B9. El método de la realización B8a en el que el disolvente orgánico comprende uno o más disolventes seleccionados de haloalcanos, e hidrocarburos aromáticos halogenados y no halogenados.
- 35 Realización B10. El método de la realización B9 en el que el disolvente orgánico comprende uno o más disolventes seleccionados de 1,2-dicloroetano, benceno, tolueno, xileno y clorobenceno.
- Realización B11. El método de la realización B10 en el que el disolvente orgánico comprende tolueno.
- Realización B12. El método de la realización A25 en el que la relación molar del tribromuro de fósforo al compuesto de la Fórmula 3 es de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3.
- 40 Realización B12a. El método de la realización B12 en el que la relación molar del tribromuro de fósforo al compuesto de la Fórmula 3 es de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 0,5.
- Realización B13. El método de la realización B12a en el que la relación molar del tribromuro de fósforo al compuesto de la Fórmula 3 es de aproximadamente 0,33 a aproximadamente 0,40.
- Realización B14. El método de la realización A25 en el que el compuesto de la Fórmula 3 se pone en contacto con tribromuro de fósforo a una temperatura de entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 90 °C.
- 45 Realización B14a. El método de la realización B14 en el que la temperatura es de entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 80 °C.

Realización B14b. El método de la realización B15a en el que la temperatura es de entre aproximadamente 60 °C a aproximadamente 75 °C.

Realización B15. El método de la realización B14b en el que la temperatura es de entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 70 °C.

5 Realización C1. El método de cualquiera de las realizaciones A1 y A25 en el que R² es metilo.

Realización C2. El método de cualquiera de las realizaciones A1 y A25 en el que X es C1.

Realización C3. El método de cualquiera de las realizaciones A1 y A25 en el que X es Br.

Realización C4. El método de cualquiera de las realizaciones A1, A4 y A25 en el que R² es CH₃ y X es C1.

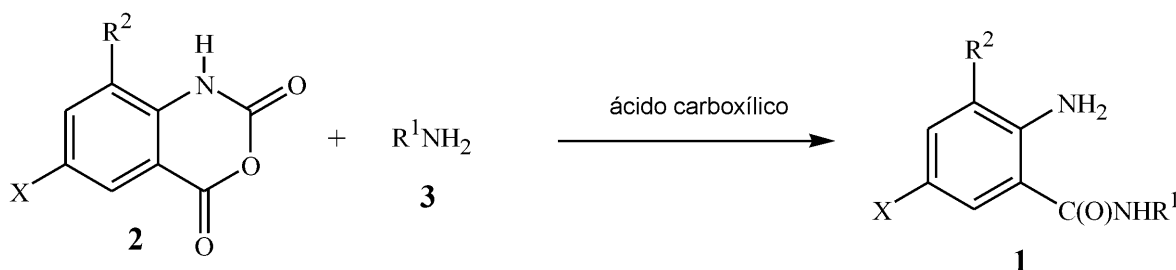
Las realizaciones de esta invención se pueden combinar de cualquier manera.

10 Los métodos de la presente invención se describen con más detalle a continuación. En los siguientes Esquemas las definiciones de R¹, R², R³, R⁴ y X son como se define más arriba, salvo que se indique lo contrario.

Como se muestra en el Esquema 1, en un método de la presente invención se prepara una antranilamida sustituida de la Fórmula 1 mediante contacto de un anhídrido isatoico sustituido de la Fórmula 2 con una amina de la Fórmula 3 en presencia de un ácido carboxílico.

15

Esquema 1



20 Puesto que las aminas como las del compuesto de la Fórmula 3 son bases, en ausencia del ácido carboxílico la mezcla de los compuestos de las Fórmulas 2 y 3 sería básica (p. ej., pH efectivo > 7). En el método de la presente invención, el ácido carboxílico actúa como un tampón que reduce el pH efectivo de la mezcla de reacción. En el método de la presente invención son útiles una amplia variedad de ácidos carboxílicos, ya que el único requisito es que al menos un grupo ácido carboxílico transmita acidez. En la molécula de ácido carboxílico puede haber presentes otros grupos funcionales y más de un grupo ácido carboxílico. De forma típica el ácido carboxílico del método de la presente invención tiene un pK_a efectivo en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5.

25 Los ácidos carboxílicos incluyen, por ejemplo, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido cloroacético, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido maleico, ácido tartárico y ácido cítrico. Por razones de coste, es preferible utilizar ácidos carboxílicos económicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico y ácido benzoico. El ácido acético, que se comercializa a un bajo coste en su forma anhidra (conocido como “ácido acético glaciar”), es especialmente preferido.

30

La combinación del ácido carboxílico con la amina básica de la fórmula 3 forma una sal de amina del ácido carboxílico. Esta sal de amina puede formarse previamente antes de añadir el compuesto de anhídrido isatoico de la Fórmula 2, o la sal de amina se puede generar in situ añadiendo gradualmente la amina de la Fórmula 3 a una mezcla formada por el compuesto de la Fórmula 2 y el ácido carboxílico. Para cualquiera de estos modos de adición, el método de la presente invención se lleva mejor a cabo manteniendo el pH efectivo de la mezcla durante la reacción entre aproximadamente 3 y aproximadamente 7.

35

Puesto que el pH efectivo de la mezcla es el resultado del efecto tamponador del ácido carboxílico junto con la amina de la Fórmula 3, el pH efectivo se puede ajustar según el pK_a efectivo del ácido carboxílico ajustando la relación molar del ácido carboxílico a la amina de la Fórmula 3. De forma típica, las cantidades molares de la amina de la Fórmula 3 con respecto al ácido carboxílico están en el intervalo de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 3, de forma más típica de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 3. Más especialmente, cuando el modo de combinación implica la adición gradual de la amina de la Fórmula 3 a una mezcla del compuesto de anhídrido isatoico de la Fórmula 2 y ácido carboxílico, la relación molar de la amina al ácido carboxílico de la Fórmula 3 es preferiblemente de aproximadamente 0,85 a aproximadamente 3. Cuando el modo de combinación implica la formación de la sal de amina antes de añadir el compuesto de la Fórmula 2, la relación molar de la amina al ácido

40

45

carboxílico de la Fórmula 3 es preferiblemente de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,05; siempre y cuando se utilice una relación casi equimolar (p. ej., de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,05) de la amina al ácido carboxílico de la Fórmula 3, la sal de amina que se ha formado de esta manera se utiliza de forma típica en una relación de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 5 equivalentes molares con respecto al compuesto de la fórmula 2. Para obtener conversiones óptimas, la relación molar de la amina de la Fórmula 3 al compuesto de anhídrido isatoico de la Fórmula 2 debería ser al menos de 1,0, aunque es preferible que la relación molar sea de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,5 por razones de eficacia y economía, independientemente de cómo se mezclen los componentes. La cantidad molar de amina de la Fórmula 3 en relación al compuesto de la Fórmula 2 puede ser sustancialmente superior a 1,5, especialmente cuando se utiliza una relación casi equimolar (p. ej., de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,05) de amina a ácido.

El método del Esquema 1 consigue de forma típica el rendimiento de producto y la pureza más altos cuando el medio de reacción es sustancialmente anhidro. De este modo, el medio de reacción está formado de forma típica por compuestos sustancialmente anhidros de las Fórmulas 2 y 3 y ácido carboxílico. El medio de reacción y los materiales de conformación contienen 1% o menos, y preferiblemente aproximadamente 0,1% de agua o menos (en peso). Si el ácido carboxílico es ácido acético, está preferiblemente en forma de ácido acético glacial.

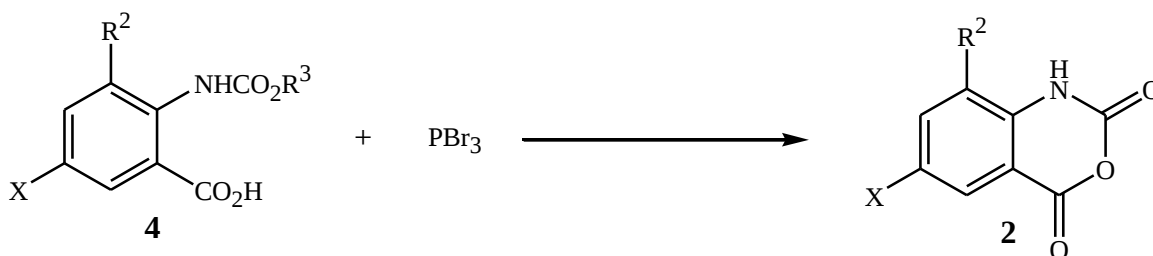
La reacción del Esquema 1 se realiza en una fase líquida, utilizando un disolvente que puede suspender y al menos disolver parcialmente los reactivos. Los disolventes preferidos son aquellos que no son reactivos con los componentes de reacción y tienen una constante dieléctrica de aproximadamente 5 o superior, como los alquilonitrilos, ésteres, éteres, o cetonas. El disolvente debería ser sustancialmente anhidro para facilitar la obtención de un medio de reacción sustancialmente anhidro. La relación de peso del disolvente al compuesto de la Fórmula 2 es de forma típica de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, y preferiblemente de aproximadamente 5, por razones de eficacia y economía.

El método del Esquema 1 forma dióxido de carbono como subproducto. Tal y como se lleva a cabo el método de forma típica, la mayor parte del dióxido de carbono formado se desprende del medio de reacción en forma de gas. La adición del compuesto de la Fórmula 2 al medio de reacción que contiene la amina de la Fórmula 3 o la adición de la amina de la Fórmula 3 al medio de reacción que contiene el compuesto de la Fórmula 2 se realiza preferiblemente a una velocidad y a una temperatura que facilita el control del desprendimiento del dióxido de carbono. La temperatura del medio de reacción está comprendida de forma típica entre aproximadamente 5 y 75 °C, de forma más típica de entre aproximadamente 35 y 60 °C.

El producto de la Fórmula 1 se puede aislar mediante técnicas estándar conocidas en la técnica, incluidos ajuste del pH, extracción, evaporación, cristalización y cromatografía. Por ejemplo, el medio de reacción se puede diluir con aproximadamente de 3 a 15 partes en peso de agua con respecto al compuesto de inicio de la Fórmula 2, el pH se puede ajustar opcionalmente con ácido o base para optimizar la retirada de impurezas ácidas o básicas, la fase acuosa se puede separar opcionalmente, y la mayor parte del disolvente orgánico se puede retirar por destilación o evaporación a una presión reducida. Puesto que los compuestos de la Fórmula 1 son de forma típica sólidos cristalinos a temperatura ambiente, generalmente se aíslan más fácilmente mediante filtración, seguida opcionalmente por el lavado con agua y su posterior secado. De forma típica no es necesario realizar ningún ajuste de pH durante el tratamiento de la mezcla, y el agua es un medio de cristalización útil para los productos de la Fórmula 1. Por lo tanto, un procedimiento especialmente conveniente es diluir el medio de reacción con agua, retirar la mayoría del disolvente orgánico mediante destilación a presión atmosférica y, a continuación, enfriar la mezcla acuosa para cristalizar el producto que se puede recoger, a continuación, mediante filtración. El método del Esquema 1 se ilustra mediante los Ejemplos 2-5 que se muestran a continuación.

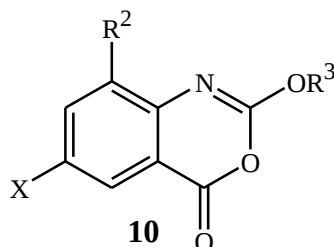
Como se muestra en el Esquema 2, se puede preparar un anhídrido isatoico sustituido de la Fórmula 2 poniendo en contacto un compuesto de la Fórmula 4 con tribromuro de fósforo.

Esquema 2



Sin limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que el tribromuro de fósforo reacciona con un compuesto de la Fórmula 4 dando lugar a un compuesto de la Fórmula 10 como se muestra en la Prueba 1 como un producto intermedio junto con el bromuro de hidrógeno, que posteriormente reacciona para formar el compuesto de la Fórmula 2 y R^3Br como el subproducto definitivo.

5

Prueba 1

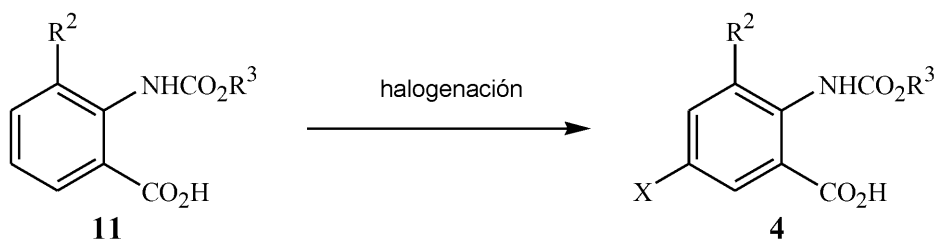
En el método del Esquema 2, la cantidad estequiométrica de tribromuro de fósforo necesaria para obtener una conversión completa del compuesto de la Fórmula 4 al compuesto de la Fórmula 2 es equivalente a un tercio molar. De forma típica, la cantidad de tribromuro de fósforo utilizada se encuentra entre aproximadamente 0,3 y 3 equivalentes molares, siendo preferible de aproximadamente 0,33 a aproximadamente 0,4 equivalentes por razones de economía.

El método del Esquema 2 se realiza de forma típica en una fase líquida, que normalmente comprende un disolvente para disolver al menos parcialmente el compuesto de la Fórmula 4. El disolvente debe ser inerte al tribromuro de fósforo y preferiblemente debe tener un punto de ebullición normal superior a 50 °C, preferiblemente superior a 70 °C, para adaptarse a la temperatura de reacción. Ejemplos de disolventes adecuados para esta reacción son hidrocarburos (p. ej., ciclohexano, benceno, tolueno), hidrocarburos halogenados (p. ej., 1-clorobutano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, o-diclorobenceno), ésteres (p. ej., acetato de *n*-butilo) o nitrilos (p. ej., acetonitrilo, benzonitrilo).

El método del Esquema 2 se puede llevar a cabo convenientemente diluyendo un compuesto de la Fórmula 4 con un disolvente y, a continuación, añadiendo tribromuro de fósforo. De forma típica se añade el tribromuro de fósforo a la mezcla de reacción que comprende el compuesto de la Fórmula 4 a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene en el intervalo de aproximadamente 50 °C y 80 °C. Preferiblemente, la velocidad de adición del tribromuro de fósforo se selecciona para mantener la temperatura de la mezcla de reacción en el intervalo de aproximadamente 60 y 75 °C, ya que así se controla la reacción exotérmica y se maximiza la pureza del producto.

Después de completar la reacción, el producto de la Fórmula 2 se puede aislar mediante técnicas estándar conocidas en la técnica, entre las que se incluyen aspersión, ajuste del pH, extracción, evaporación, cristalización y cromatografía. La mayor parte del subproducto R^3Br y el bromuro de hidrógeno que queda en la mezcla de reacción se puede retirar mediante aspersión con aire o con un gas como nitrógeno. Los compuestos de la Fórmula 2 son generalmente sólidos cristalinos; al enfriar la mezcla de reacción, el producto normalmente cristaliza como un sólido que se puede recoger mediante filtración, lavarse con agua para quitar el ácido fosforoso y el bromuro de hidrógeno residual y secarse. El método del Esquema 2 se muestra en el Ejemplo 1.

Los compuestos de la Fórmula 4 se pueden preparar mediante métodos generales conocidos en la técnica, entre los que se incluyen, por ejemplo, la halogenación de los compuestos correspondientes de la Fórmula 11 con cloro o bromo según se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3

40

Especialmente útil para la halogenación del Esquema 3 es el bromo o cloro naciente generado por contacto del ácido clorhídrico o del ácido bromhídrico acuosos con peróxido de hidrógeno según el método general de la Publicación de Patente alemana DE 2750292-A1. Este método se ilustra mediante el Ejemplo 1 de referencia, siendo X = cloro. Los compuestos correspondientes se pueden preparar mediante este procedimiento, sustituyendo el ácido clorhídrico por ácido bromhídrico.

Sin una elaboración adicional, se cree que el experto en la técnica que utilice la descripción precedente puede utilizar la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, los ejemplos siguientes se deben considerar como meramente ilustrativos, y no limitativos de la descripción en modo alguno. Los porcentajes son en peso, salvo para las mezclas de disolvente cromatográfico o cuando se indique lo contrario. Las partes y porcentajes para las mezclas de disolvente cromatográfico son por volumen, salvo que se indique lo contrario. La pureza de los productos que contienen 2-amino-5-cloro-N,3-dimetilbenzamida se determinó mediante HPLC de fase invertida utilizando una columna Ace C4 (Advanced Chromatography Technologies, Aberdeen, Escocia) y un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía un tampón de 0,005 M $\text{NaH}_2\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$ ajustado a pH 3 con H_3PO_4 . Los espectros RMN ^1H se obtienen en ppm campo abajo a partir del tetrametilsilano; “s” significa singlete, “d” significa doblete, “t” significa triplete, “q” significa cuarteto, “m” significa multiplete, “dd” significa doblete de dobletes, “dt” significa doblete de tripletes, “br s” significa singlete amplio, y “br m” significa multiplete amplio.

Ejemplo de referencia 1

Preparación de ácido 5-cloro-2-[(etoxicarbonil)amino]-3-metilbenzoico (un compuesto de la Fórmula 4)

Un reactor de 2 L equipado con un agitador de varilla y termopar se cargó con 150 g (0,672 moles) de ácido 2-[(etoxicarbonil)amino]-3-metilbenzoico (aprox. 98% de pureza) y ácido acético (500 g). La suspensión acuosa resultante se calentó a 35-40 °C para dar una solución que se enfrió a 30 °C y, a continuación, se añadió ácido clorhídrico (37%, 150 g, 1,5 moles, 2,2 equivalente).

La mezcla se mantuvo a 30 °C mientras se añadía peróxido de hidrógeno acuoso (30%, 96 g, 0,85 moles, 1,25 equivalente) durante aproximadamente 1 h. A continuación, se calentó la mezcla a 35 °C y se mantuvo a esa temperatura durante aproximadamente 1 h. Se añadieron gradualmente aproximadamente 600 ml de agua durante aproximadamente 30 minutos mientras se mantenía la temperatura a 30-35 °C. La mezcla se enfrió a 10 °C, y el producto se recogió mediante filtración y la masa húmeda se lavó con agua (3 x 100 ml); el tercer lavado dio un resultado negativo con la prueba del papel impregnado de almidón y KI. La masa húmeda se secó a un peso constante en un horno de vacío a 50 °C. El rendimiento del producto crudo fue de aproximadamente 150 g (aproximadamente 84% basado en una pureza estimada de ácido 2-[(etoxicarbonil)amino]-3-metilbenzoico de 98% y una pureza del producto estimada de 95%). Una parte del producto crudo se recrystalizó primero en tolueno y, a continuación, se recrystalizó en metanol acuoso para dar un muestra analítica que se fundía a 124-126 °C.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,19 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 4,05 (q, 2H), 7,54 (m, 2H), 8,9 (br s, 1H), 13,1 (br s, 1H).

Ejemplo 1

Preparación de 6-cloro-8-metil-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-diona (un compuesto de la Fórmula 2)

Se introdujo ácido 5-cloro-2-[(etoxi-carbonil)amino]-3-metilbenzoico (es decir, el producto del ejemplo de referencia 1) (74,0 g, 0,288 moles) y tolueno (300 ml) en un matraz de tres cuellos de 1 l, equipado con embudo de adición, termómetro, condensador, burbujeador de nitrógeno, y cepillo cáustico. La mezcla se calentó a 60-65 °C mientras se añadía tribromuro de fósforo (39 g, 0,144 moles) durante aproximadamente 60 minutos. La mezcla se calentó a 65 °C durante aproximadamente 30 minutos, lo que dio lugar a una cantidad no superior a 0,2% del producto intermedio 6-cloro-2-etoxi-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona restante según análisis HPLC. La mezcla se roció con nitrógeno para quitar el bromuro de hidrógeno y el bromuro de etilo y, a continuación se enfrió a 20 °C. El producto se recogió mediante filtración y la torta de filtración se lavó con tolueno (30 ml) y agua (2 x 100 ml) de forma sucesiva; a continuación se secó mediante aspiración. El secado del sólido recogido hasta peso constante en un horno de vacío proporcionó el compuesto del título (59 g, aproximadamente 97% de pureza según análisis HPLC). Una parte del producto seco se recrystalizó disolviendo en N,N-dimetilformamida (4 volúmenes a 60 °C y enfriando a 20 °C para proporcionar una muestra con 99% de pureza que se fundió a >250 °C.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,33 (s, 3H), 7,67 (dd, 1H, J = 2,5 y 0,6 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 11,2 (br s, 1H).

Ejemplo 2

Preparación de 2-amino-5-cloro-N,3-dimetilbenzamida (un compuesto de la Fórmula 1)

Se introdujo acetato de etilo (100 ml) y 12,6 g (0,21 moles) de ácido acético en un matraz de 300 ml equipado con termómetro y burbujeador de nitrógeno. Se añadió metilamina anhidra (6,3 g, 0,20 moles) por debajo de la superficie de la mezcla líquida, que se enfrió para mantener la temperatura por debajo de 35 °C. A continuación, se añadió 6-cloro-8-

metil-2*H*-3,1-benzoxacin-2,4(1*H*)-diona (21 g, 0,10 moles) (es decir, el producto del Ejemplo 1) por partes mientras se mantenía la mezcla de reacción a 35-40 °C. Después de completar la adición de 6-cloro-8-metil-2*H*-3,1-benzoxacin-2,4(1*H*)-diona la temperatura se mantuvo a 40-45 °C, y el progreso de la reacción se supervisó mediante análisis HPLC. Después de aproximadamente 20 minutos, cuando ya no quedaba más de 0,5% de 6-cloro-8-metil-2*H*-3,1-benzoxacin-2,4(1*H*)-diona, se añadió agua (50 ml). Se fijó un cabezal de destilación, se aplicó vacío moderado y se destiló acetato de etilo a una temperatura interna de aproximadamente 46-60 °C y a una presión de aproximadamente 30 a 50 kPa. Para reemplazar el acetato de etilo retirado durante la destilación, se añadió agua para mantener el volumen de líquido original en el reactor. Cuando empezó a destilar una cantidad significativa de agua, la suspensión acuosa se enfrió a 10 °C. El sólido se recogió mediante filtración y se secó a 60 °C y 13,3 kPa, proporcionando el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (19 g, con un rendimiento de aprox. 95%, >98% de pureza por área de pico en análisis HPLC).

Ejemplo 3

Una segunda preparación de 2-amino-5-cloro-*N*,3-dimetilbenzamida

Se introdujo 6-cloro-8-metil-2*H*-3,1-benzoxacin-2,4(1*H*)-diona (9,0 g, 43 mmoles) (es decir, el producto del Ejemplo 1), acetato de etilo (50 ml), y ácido acético (3,8 g, 63 mmoles) en un matraz de 250 ml equipado con termómetro y burbujeador de nitrógeno. La mezcla se calentó a 50 °C, y se añadió metilamina anhidra (1,6 g, 50 mmol) por debajo de la superficie de la mezcla mientras se mantenía la temperatura a 48-52 °C. La mezcla se mantuvo durante 1 h a 50 °C. A continuación, se añadió agua (65 ml), y el acetato de etilo se eliminó mediante destilación. Cuando la temperatura del potenciómetro alcanzó 83 °C, la solución se sembró, y la suspensión acuosa del producto se enfrió durante 3 h a 10 °C. El sólido se recogió mediante filtración y se secó, obteniéndose el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (7,94 g, > 98,5% en peso de pureza según análisis HPLC, rendimiento de 93%) con una temperatura de fusión de 143-145 °C.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 2,08 (s, 3H), 2,72 (d, 3H, *J* = 4,5 Hz), 6,36 (s, 2H), 7,13 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,40 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 8,33 (q, 1H, *J* = 4,5 Hz).

Ejemplo 4

Una tercera preparación de 2-amino-5-cloro-*N*,3-dimetilbenzamida

Se introdujo 6-cloro-8-metil-2*H*-3,1-benzoxacin-2,4(1*H*)-diona (21,0 g, 0,099 moles) (es decir, el producto del Ejemplo 1), acetato de etilo (100 ml), y ácido acético (12,6 g, 0,21% moles) en un matraz de 250 ml equipado con termómetro y burbujeador de nitrógeno. La mezcla se agitó a 22 °C, y se añadió metilamina anhidra (4,3 g, 0,14 moles) por debajo de la superficie de la mezcla por partes durante 45 minutos mientras se mantenía la temperatura a 22-41 °C. La mezcla se mantuvo durante 2 h a 40 °C. A continuación, se añadió agua (150 ml), y el acetato de etilo se quitó mediante destilación. Cuando la temperatura del potenciómetro alcanzó 83 °C, la solución se sembró, y la suspensión acuosa del producto se enfrió durante 2 h a 10 °C. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó, obteniéndose el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (18,38 g, > 97,4% en peso de pureza mediante HPLC, rendimiento de 94%), temperatura de fusión 143-145 °C.

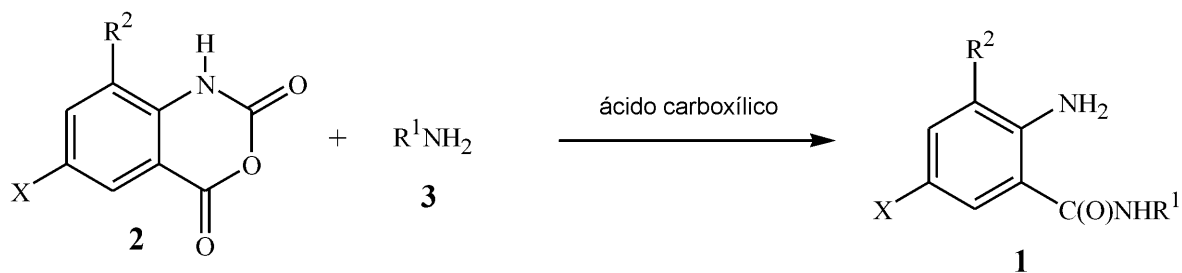
Ejemplo 5

Preparación de 2-amino-5-cloro-*N*,3-dimetilbenzamida utilizando metilamina acuosa

El procedimiento del Ejemplo 3 se modificó utilizando metilamina acuosa (solución al 40%, 10,75 g, 0,138 moles) en lugar de metilamina anhidra. Después de recoger el sólido y del secado se obtuvieron 18,57 g de producto bruto y el análisis HPLC mostró que contenía el compuesto del título con sólo 92,4% en peso de pureza, de modo que correspondía a un rendimiento de 87,3%. El HPLC mostró que el producto bruto también contenía aproximadamente 3,4% en peso de 6-cloro-3,8-dimetil-1-2,4(1*H*,3*H*)-quinazolidiona derivada de la ciclación del subproducto ácido 5-cloro-3-metil-2-[(metilamino)-carbonil]amino]benzoico, y aproximadamente 1,7% del producto de hidrólisis ácido 2-amino-5-cloro-3-metilbenzoico. Este ejemplo demuestra que el agua tiene un efecto negativo en la producción y pureza del producto.

La Tabla 1 ilustra transformaciones determinadas para preparar compuestos de la Fórmula 1 según un método de la presente invención. Para estas transformaciones, el ácido carboxílico es más convenientemente ácido acético. En la Tabla 1 y en las siguientes tablas: t significa terciario, s significa secundario, n significa normal, i significa iso, c significa ciclo, Me significa metilo, Et significa etilo, Pr significa propilo, y Bu significa butilo. Las concatenaciones de grupos se abrevian de forma similar; por ejemplo, "c-PrCH₂" significa ciclopropilmetilo.

Tabla 1

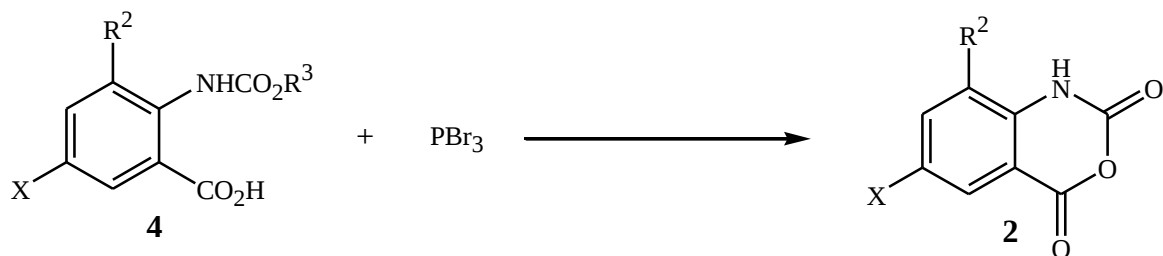


<u>X</u>	<u>R</u> ¹	<u>R</u> ²	<u>X</u>	<u>R</u> ¹	<u>R</u> ²	<u>X</u>	<u>R</u> ¹	<u>R</u> ²
Cl	H	Me	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl
Br	H	Me	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Me	Br	<i>i</i> -Pr	Cl
Cl	Me	Me	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	<i>t</i> -Bu	Cl
Br	Me	Me	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	<i>t</i> -Bu	Cl
Cl	Et	Me	Cl	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Cl	<i>c</i> -Pr	Cl
Br	Et	Me	Br	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Me	Br	<i>c</i> -Pr	Cl
Cl	<i>i</i> -Pr	Me	Cl	H	Cl	Cl	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl
Br	<i>i</i> -Pr	Me	Br	H	Cl	Br	<i>c</i> -PrCH ₂	Cl
Cl	<i>t</i> -Bu	Me	Cl	Me	Cl	Cl	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl
Br	<i>t</i> -Bu	Me	Br	Me	Cl	Br	1-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl
Cl	<i>c</i> -Pr	Me	Cl	Et	Cl	Cl	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl
Br	<i>c</i> -Pr	Me	Br	Et	Cl	Br	2-CH ₃ - <i>c</i> -Pr	Cl

5

La Tabla 2 ilustra transformaciones determinadas para preparar compuestos de la Fórmula 2 según un método de la presente invención.

Tabla 2



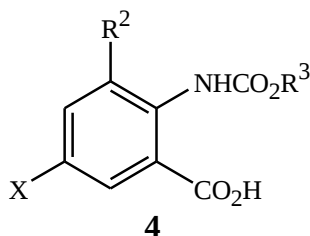
<u>X</u>	<u>R</u> ²	<u>R</u> ³	<u>X</u>	<u>R</u> ²	<u>R</u> ³	<u>X</u>	<u>R</u> ²	<u>R</u> ³
Cl	Me	Et	Cl	Cl	bencilo	Cl	Cl	Me
Br	Me	Et	Br	Cl	bencilo	Br	Cl	Me

10

Cl	Me	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	<i>n</i> -Bu	Cl	Cl	Et
Br	Me	<i>i</i> -Pr	Br	Me	<i>i</i> -Bu	Br	Cl	Et
Cl	Me	Me	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	Cl	Me	<i>n</i> -hexilo
Br	Me	Me	Br	Me	<i>n</i> -Bu	Br	Me	<i>n</i> -hexilo
Cl	Cl	<i>n</i> -Pr	Cl	Me	bencilo	Cl	Me	2-Cl-Et
Br	Me	alilo	Br	Me	bencilo	Br	Me	2-Cl-Et

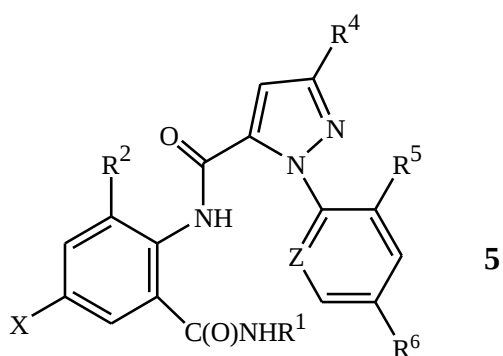
Mediante los métodos y procedimientos descritos en la presente memoria junto con los métodos conocidos en la técnica, se pueden preparar los compuestos de la Fórmula **4** que se muestra en la Tabla 3. En especial, estos compuestos son productos intermedios útiles que se pueden realizar mediante el método del Esquema 3 y son materiales de partida para preparar compuestos de la Fórmula **2**, según el método del Esquema 2.

Tabla 3



<u>X</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>X</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>X</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
Cl	Me	Et	Cl	Cl	bencilo	Cl	Cl	Me
Br	Me	Et	Br	Cl	bencilo	Br	Cl	Me
Cl	Me	<i>i</i> -Pr	Cl	Cl	<i>n</i> -Bu	Cl	Cl	Et
Br	Me	<i>i</i> -Pr	Br	Me	<i>i</i> -Bu	Br	Cl	Et
Cl	Me	Me	Cl	Cl	<i>i</i> -Bu	Cl	Me	<i>n</i> -hexilo
Br	Me	Me	Br	Me	<i>n</i> -Bu	Br	Me	<i>n</i> -hexilo
Cl	Cl	<i>n</i> -Pr	Cl	Me	bencilo	Cl	Me	2-Cl-Et
Br	Me	alilo	Br	Me	bencilo	Br	Me	2-Cl-Et

Los compuestos de la Fórmula **1** preparados mediante el presente método del Esquema 1 son productos intermedios útiles para preparar los compuestos de la Fórmula **5**.



en la que

X es Cl o Br;

5 Z es CR⁷ o N;

R¹ es H, alquilo C₁–C₄, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo;

R² es CH₃ o Cl;

R⁴ es Cl, Br, CF₃, OCF₂H u OCH₂CF₃;

R⁵ es F, Cl o Br;

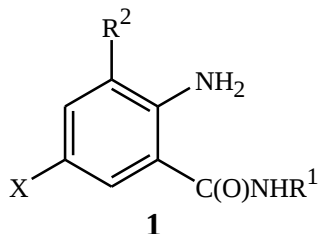
10 R⁶ es H, F o Cl; y

R⁷ es H, F, Cl o Br.

Los compuestos de la Fórmula **5** son útiles como insecticidas, como se describe, por ejemplo, en las publicaciones de las patentes PCT WO 2003/015518 y WO 2006/055922.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula 1



5

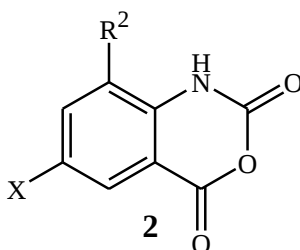
en la que R¹ es H, alquilo C₁–C₄, ciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo;

R² es CH₃ o Cl; y

X es Cl o Br;

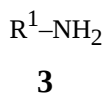
que comprende:

- 10 poner en contacto un compuesto de la Fórmula 2



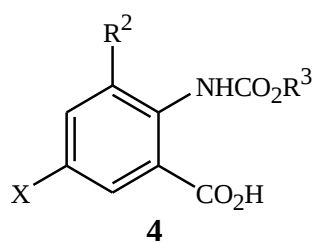
con un compuesto de la Fórmula 3

15



en presencia de un ácido carboxílico en un medio de reacción que contiene no más de 1% de agua en peso y que comprende un disolvente orgánico adecuado.

- 20 2. El método de la reivindicación 1 en el que dicho contacto se produce en un medio de reacción que comprende acetato de etilo.
3. El método de la reivindicación 1 en el que el compuesto de la Fórmula 3 se añade a una mezcla que comprende el compuesto de la Fórmula 2 y el ácido carboxílico.
- 25 4. El método de la reivindicación 1 en el que el compuesto de la Fórmula 2 se prepara poniendo en contacto un compuesto de la Fórmula 4



en la que R³ es alquilo C₁–C₆ o alquenilo C₃–C₆, cada uno sustituido de forma opcional con hasta 3 halógenos y hasta 1 fenilo;

5 con tribromuro de fósforo.

5. El método de la reivindicación 1 en el que R¹ es CH₃, R² es CH₃, y X es Cl.