

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 714 874**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

A01N 43/56 (2006.01)

A01P 7/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2014 PCT/CN2014/092000**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015 WO15074615**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2014 E 14863877 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 3075729**

54 Título: **Compuesto de pirazol amida y aplicación del mismo**

30 Prioridad:

25.11.2013 CN 201310606482

25.11.2013 CN 201310606494

25.11.2013 CN 201310606491

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.05.2019

73 Titular/es:

**SHENYANG SINOCEM AGROCHEMICALS R & D
CO., LTD. (100.0%)**

**No.8-1 Shenliao Dong Road Tiexi District
Shenyang, Liaoning 110021, CN**

72 Inventor/es:

**YANG, HUIBIN;
YING, JUNWU;
SONG, YUQUAN;
CHEN, LIN;
LI, KEKE;
SHI, XUEGENG;
FENG, CONG;
HUANG, QI;
FAN, XIAOXI y
LI, BIN**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 714 874 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

Compuesto de pirazol amida y aplicación del mismo

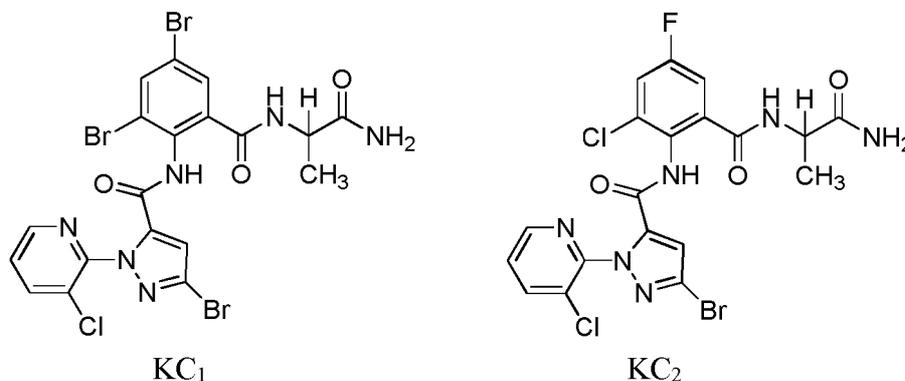
5 Campo de la invención

La presente invención pertenece al campo del insecticida, se refiere a compuestos de pirazolil amida y usos de los mismos.

10 Antecedentes de la invención

La búsqueda de compuestos o composiciones insecticidas novedosos y mejorados es necesaria continuamente debido al desarrollo de la resistencia del insecto a los insecticidas existentes después de un período de aplicaciones. De forma simultánea, con la creciente demanda de productos agrícolas y animales, así como la conciencia sobre la protección del medio ambiente, siempre se necesitan los novedosos insecticidas rentables o respetuosos con el medio ambiente.

La preparación y la actividad insecticida de los compuestos de *N*-(1-amino-1-oxopropan-2-il)benzamida (KC₁, KC₂) se divulgan en el documento CN1653051A (documento WO 03/016284), que tienen un alta actividad contra la palomilla dorso de diamante y el gusano cogollero.



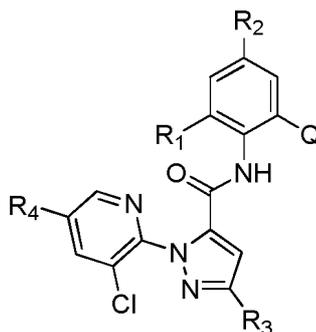
El documento WO 03/016304 también describe compuestos arilo sustituidos orto-heterocíclicos y su uso en el control de plagas de invertebrados. El documento WO 2008/134969 describe diversos compuestos de benzamida y la actividad insecticida y fungicida de los mismos. El documento EP 2 295 425 describe compuestos piridil-pirazolil amidas 1-sustituidos y su actividad insecticida y fungicida.

Ni la preparación de compuestos de pirazolil amida, ni sus actividades insecticidas de acuerdo con la presente invención se describen en el estado de las técnicas.

Descripción de la invención

La finalidad de la presente invención es proporcionar novedosos compuestos de pirazolil amida y sus aplicaciones para controlar insectos en la agricultura, la silvicultura o la salud pública.

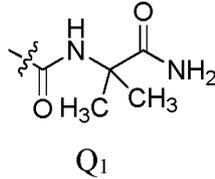
Las realizaciones técnicas de la presente invención son las siguientes:
Un compuesto de pirazolil amida como se representa por la fórmula general I:



I

en la que:

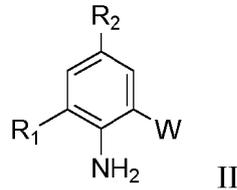
- 5 R₁ es Cl o Br;
 R₂ es Cl o Br;
 R₃ es Cl o Br;
 R₄ es H;
 Q es Q₁ como se muestra a continuación:



10 Los compuestos preferentes de fórmula general I en la presente invención son:

- 15 R₁ es Cl;
 R₂ es Cl;
 R₃ es Cl o Br;
 R₄ es H;
 Q es Q₁

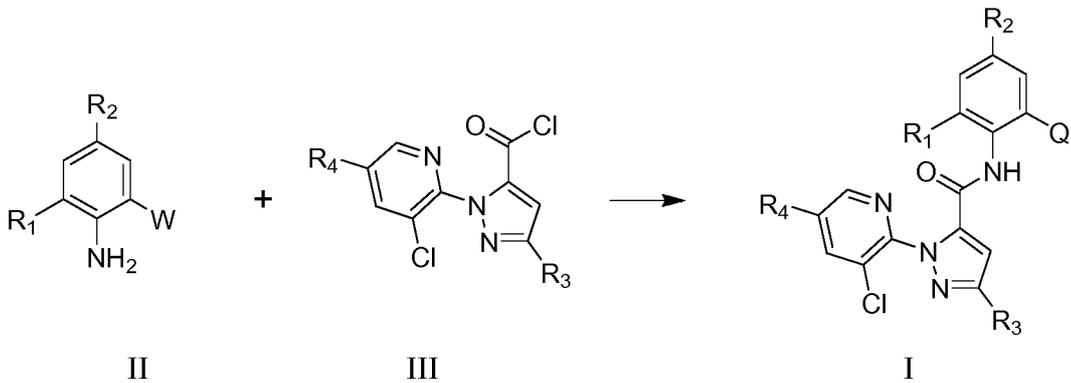
20 Las realizaciones técnicas de la presente invención también incluyen los productos intermedios para preparar la fórmula general I que no se describen en el estado de las técnicas de acuerdo con la presente invención, los compuestos son como se representan por la fórmula general II:



25 en la que:

- 30 R₁ es Cl o Br;
 R₂ es Cl o Br;
 W es Q₁

Las realizaciones técnicas de la presente invención también incluyen el método de preparación de fórmula general I, los esquemas de reacción son los siguientes:



35 en los que:

- R₁ es Cl o Br;

R₂ es Cl o Br;
 R₃ es Cl o Br;
 R₄ es H;
 Q es Q₁.
 W es Q₁

5

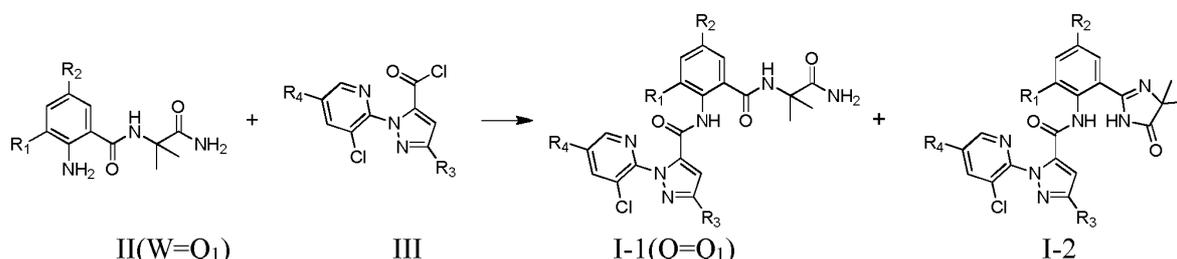
Los compuestos de fórmula general II y III se hacen reaccionar en un disolvente adecuado para producir los compuestos de fórmula general I a una determinada temperatura desde -10 °C hasta el punto de ebullición durante 30 minutos a 24 horas. El disolvente adecuado se selecciona de entre hexano, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano, dioxano, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, etc.

10

Los compuestos de fórmula general I en la presente invención se pueden preparar mediante el siguiente método, y los sustituyentes en los esquemas de reacción son como se definieron anteriormente:

Cuando Q es Q₁, los compuestos de fórmula general I pueden prepararse mediante los siguientes procesos:

15



Los compuestos de fórmula general II (W=Q₁) y III se hacen reaccionar en un disolvente adecuado para producir los compuestos de fórmula general 1-1 (Q=Q₁) y 1-2 a una determinada temperatura desde -10 °C hasta el punto de ebullición durante 30 minutos a 24 horas. El disolvente adecuado se selecciona de entre hexano, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano, dioxano, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, etc. Cuando la temperatura está entre 0 °C y la temperatura ambiente, los compuestos de fórmula general I-1 (Q=Q₁) son el producto principal. Relativamente, los compuestos de fórmula general 1-2 se pueden producir principalmente en condiciones de reflujo usando un disolvente de alto punto de ebullición tal como benceno, tolueno, dioxano, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, etc. Los compuestos de fórmula general 1-1 (Q=Q₁) y 1-2 se pueden separar mediante cromatografía en columna de gel de sílice o recristalización etc.

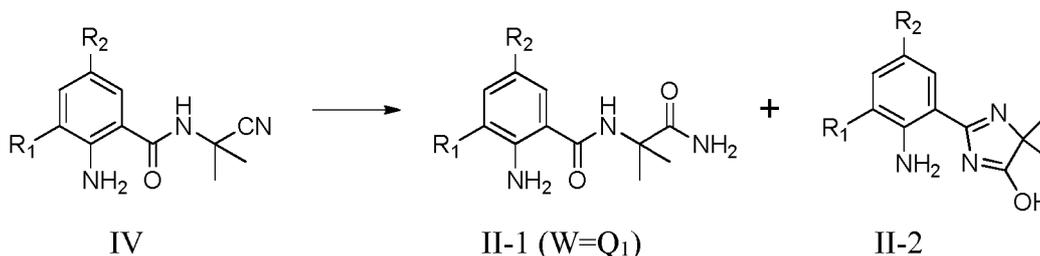
20

25

Los procedimientos de fórmula general III (el cloruro de pirazol formilo y su correspondiente ácido carboxílico) se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en las siguientes referencias: *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 15, 4898-4906; el documento WO03/015519A1; los documentos WO2008/072745A1 y WO 2009/010260A2.

30

Los compuestos de fórmula general II se pueden preparar mediante los siguientes procesos:



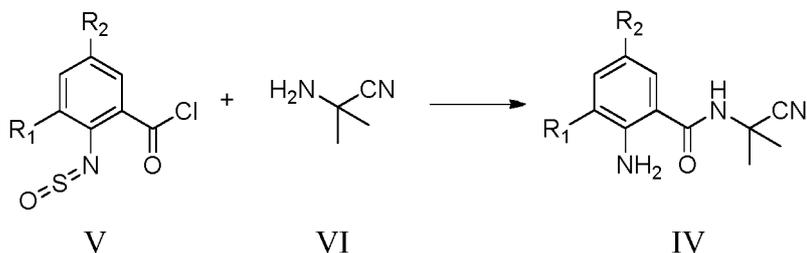
35

Los compuestos de fórmula general IV reaccionaron con peróxido de hidrógeno en un disolvente adecuado para producir los compuestos de fórmula general II a una determinada temperatura desde -10 °C hasta el punto de ebullición durante 30 minutos a 48 horas en una condición alcalina. El disolvente adecuado se selecciona de entre hexano, benceno, tolueno, acetato de etilo, etanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, dioxano, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, etc. La base adecuada se selecciona de entre hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, etc. Cuando la temperatura es una temperatura ambiente de 0 °C, se producen principalmente los compuestos de fórmula general II-1 (W=Q₁). Relativamente, los compuestos de fórmula general II-2 se pueden producir principalmente cuando la temperatura es de 70 °C-110 °C. Los compuestos de fórmula general II-1 (W=Q₁) y II-2 se pueden separar mediante cromatografía en columna de gel de sílice o recristalización etc.

40

45

Los compuestos de fórmula general IV se pueden preparar mediante los siguientes procesos:



- 5 Los compuestos de fórmula general V y los compuestos de fórmula general VI (disponibles en el mercado o preparados mediante las siguientes referencias: *J. Peptide Res.* 56, 2000, 283-297) se hacen reaccionar en un disolvente adecuado para producir los compuestos de fórmula general IV a una determinada temperatura desde -10 °C hasta el punto de ebullición durante 30 minutos a 48 horas en condiciones alcalinas. El disolvente adecuado se selecciona de entre cloroformo, diclorometano, tetracloruro de carbono, hexano, benceno, tolueno, acetato de etilo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano o dioxano etc. La base adecuada es ventajosa para la reacción que se selecciona de entre trietilamina, piridina, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o hidrogenocarbonato de sodio, etc.
- 10

15 Los compuestos de fórmula general V se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en las siguientes referencias: *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, (2003), 11, 1769-1780; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2005, 15, 4898-4906 y *Tetrahedron Letters*, 1991, 32, 3263-3264.

La Tabla 1 muestra las estructuras y sus propiedades físicas de algunos compuestos representativos de fórmula general I:

20

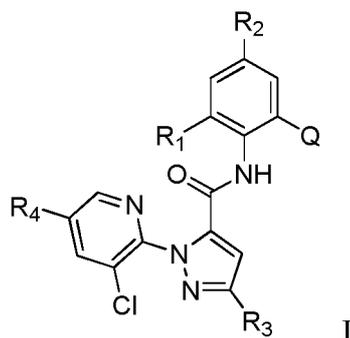


Tabla 1 (los compuestos 1.1, 1.2, 1.7, 1.8 y 1.11-1.40 se muestran para la comparación y no forman parte de la presente invención)

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Q	Aspecto	P.f.
1.1	F	Cl	Cl	H	Q ₁		
1.2	F	Cl	Br	H	Q ₁		
1.3	Cl	Cl	Cl	H	Q ₁	sólido de color blanco	158-162 °C
1.4	Cl	Cl	Br	H	Q ₁	sólido de color blanco	164-168 °C
1.5	Br	Cl	Cl	H	Q ₁	sólido de color blanco	163-167 °C
1.6	Br	Cl	Br	H	Q ₁	sólido de color blanco	167-171 °C
1.7	Cl	F	Cl	H	Q ₁	sólido de color blanco	166-171 °C
1.8	Cl	F	Br	H	Q ₁	sólido de color blanco	169-174 °C
1.9	Br	Br	Cl	H	Q ₁	sólido de color blanco	165-169 °C
1.10	Br	Br	Br	H	Q ₁	sólido de color blanco	172-175 °C
1.11	Br	F	Cl	H	Q ₁		
1.12	Br	F	Br	H	Q ₁		

ES 2 714 874 T3

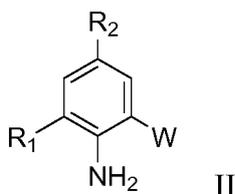
1.13	Cl	Cl	Br	Cl	Q ₁	sólido de color blanco	169-173 °C
1.14	Br	Br	Cl	Cl	Q ₁		
1.15	Br	Br	Br	Cl	Q ₁		
1.16	Br	Cl	Cl	Cl	Q ₁		
1.17	Br	Cl	Br	Cl	Q ₁		
1.18	F	Cl	Cl	H	Q ₂		
1.19	F	Cl	Br	H	Q ₂		
1.20	Cl	Cl	Cl	H	Q ₂	sólido de color blanco	152-157 °C
1.21	Cl	Cl	Br	H	Q ₂	sólido de color blanco	162-164 °C
1.22	Br	Cl	Cl	H	Q ₂	sólido de color amarillo	158-162 °C
1.23	Br	Cl	Br	H	Q ₂	sólido de color amarillo	160-165 °C
1.24	Cl	F	Cl	H	Q ₂	sólido de color amarillo	241-245 °C
1.25	Cl	F	Br	H	Q ₂	sólido de color amarillo	261-265 °C
1.26	Br	Br	Cl	H	Q ₂	sólido de color blanco	167-171 °C
1.27	Br	Br	Br	H	Q ₂	sólido de color amarillo	164-168 °C
1.28	Cl	Cl	Br	Cl	Q ₂	sólido de color blanco	162-165 °C
1.29	Br	Br	Cl	Cl	Q ₂		
1.30	Br	Br	Br	Cl	Q ₂		
1.31	Br	Cl	Cl	Cl	Q ₂		
1.32	Br	Cl	Br	Cl	Q ₂		
1.33	F	Cl	Cl	H	Q ₃		
1.34	F	Cl	Br	H	Q ₃		
1.35	Cl	Cl	Cl	H	Q ₃	sólido de color blanco	192-194 °C
1.36	Cl	Cl	Br	H	Q ₃	sólido de color blanco	182-184 °C
1.37	Br	Br	Cl	H	Q ₃	sólido de color blanco	181-182 °C
1.38	Br	Br	Br	H	Q ₃	sólido de color blanco	182-184 °C
1.39	Cl	Cl	Br	Cl	Q ₃	sólido de color blanco	184-187 °C
1.40	Cl	Cl	Cl	Cl	Q ₃	sólido de color blanco	201-202 °C

Datos de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) de compuestos representativos:

- 5 Compuesto 1.3: 10,44 (s, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 1,30 (s, 6H).
- Compuesto 1.4: 10,34 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 1,55 (s, 6H).
- 10 Compuesto 1.5: 10,45 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 1,29 (s, 6H).
- Compuesto 1.6: 10,44 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 1,28 (s, 6H).
- 15 Compuesto 1.7: 10,38 (s, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 1,33 (s, 6H).
- Compuesto 1.8: 10,37 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 1,25 (s, 6H).
- Compuesto 1.9: 10,42 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 1,26 (s, 6H).
- Compuesto 1.10: 10,48 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (dd,

- 1H), 7,34 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 1,26 (s, 6H).
 Compuesto 1.13: 10,53 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 1,26 (s, 6H).
 5 Compuesto 1.20: 10,52 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (s, 1H), 1,58 (s, 6H).
 Compuesto 1.21: 10,50 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 1,51 (s, 6H).
 Compuesto 1.22: 10,52 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 1,51 (s, 6H).
 10 Compuesto 1.23: 9,42 (s, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 1,51 (s, 6H).
 Compuesto 1.24: 10,44 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 1,52 (s, 6H).
 Compuesto 1.25: 10,45 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (dd, 1H), 1,52 (s, 6H).
 15 Compuesto 1.26: 10,48 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,37 (s, 1H), 1,52 (s, 6H).
 Compuesto 1.27: 10,48 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,44 (s, 1H), 1,52 (s, 6H).
 20 Compuesto 1.28: 10,62 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 1,52 (s, 6H).
 Compuesto 1.35: 11,16 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,45 (dd, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,34 (s, 1H), 1,13 (s, 6H).
 Compuesto 1.36: 11,17 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 1,15 (s, 6H).
 25 Compuesto 1.37: 10,62-11,19 (m, 2H), 8,42 (dd, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 1,15 (s, 6H).
 Compuesto 1.38: 10,52-11,27 (m, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,42 (s, 1H), 1,12 (s, 6H).
 30 Compuesto 1.39: 11,48 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 1,38 (s, 6H).
 Compuesto 1.40: 10,35-11,45 (m, 2H), 8,58 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 1,12 (s, 6H).

35 La Tabla 2 muestra las estructuras y sus propiedades físicas de algunos compuestos representativos de fórmula general II:



40 Tabla 2 (los compuestos 2.2 y 2.6-2.17 se muestran para la comparación y no forman parte de la presente invención)

Compuesto	R ₁	R ₂	W	Aspecto	P.f.
2.1	Cl	Cl	Q ₁	sólido de color blanco	166-168 °C
2.2	Cl	F	Q ₁	sólido de color blanco	169-171 °C
2.3	Cl	Br	Q ₁		
2.4	Br	Br	Q ₁	sólido de color blanco	178-182 °C
2.5	Br	Cl	Q ₁		
2.6	Br	F	Q ₁		
2.7	F	F	Q ₁		
2.8	F	Br	Q ₁		
2.9	F	Cl	Q ₁		
2.10	Cl	Cl	Q ₃	sólido de color blanco	170-173 °C
2.11	Cl	F	Q ₃	sólido de color blanco	180-184 °C

2.12	Br	Br	Q ₃	sólido de color blanco	180-183 °C
2.13	Cl	Br	Q ₃		
2.14	Br	F	Q ₃		
2.15	F	F	Q ₃		
2.16	F	Cl	Q ₃		
2.17	F	Br	Q ₃		

Datos de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) de compuestos representativos:

- 5 Compuesto 2.1: 7,35 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,15 (ba, s, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,55 (ba, s, 1H), 1,69 (s, 6H).
 Compuesto 2.2: 7,17 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,15 (ba, s, 1H), 5,75 (ba, s, 2H), 5,55 (ba, s, 1H), 1,70 (s, 6H).
 Compuesto 2.4: 8,23 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,35 (s, 2H), 1,37 (s, 6H).
 10 Compuesto 2.10: 10,75 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,94 (s, 2H), 1,48 (s, 6H).
 Compuesto 2.11: 10,76 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,76 (s, 2H), 1,45 (s, 6H).
 Compuesto 2.12: 10,65 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,03 (s, 2H), 1,47 (s, 6H).

15 La liposolubilidad de la molécula orgánica puede mejorarse cambiando el hidrógeno a metilo, que está estrechamente relacionado con la movilidad de la molécula en los organismos biológicos tales como insectos o plantas. Las propiedades de transporte adecuadas de las moléculas bioactivas juegan un papel importante en la eficacia biológica. La idoneidad del transporte de las moléculas es impredecible, por lo que solo se puede descubrir a través de una investigación exhaustivamente creativa.

20 Los compuestos de pirazolil amida de fórmula general I en la presente invención poseen una actividad insecticida sorprendentemente alta en comparación con los compuestos conocidos de *N*-(1-amino-1-oxopropan-2-il)benzamida. Por lo tanto, la presente invención también proporciona el uso de los compuestos de fórmula general I para el control de plagas.

25 Otra realización de la presente invención incluye las composiciones insecticidas, en las que los compuestos de fórmula general I son principios activos. El porcentaje en peso de principio(s) activo(s) en las composiciones es del 1 % al 99 %. También hay vehículos aceptables en la agricultura, la silvicultura o la salud pública en estas composiciones. Los principios activos de acuerdo con los compuestos de fórmula general I, pueden ser un solo compuesto o pueden ser una mezcla de dos o más compuestos de fórmula general I. Por ejemplo, los principios activos pueden contener uno, dos o tres compuestos de fórmula general I-1 (Q=Q₁).

30 Las composiciones de la presente invención se pueden usar en forma de diversas formulaciones. Por lo general, los compuestos de fórmula general I como principio activo pueden disolverse o dispersarse en vehículos o fabricarse en una formulación. De modo que puedan dispersarse fácilmente como un insecticida, tal como un polvo humectable o un concentrado emulsionable, etc. Por lo tanto, en estas composiciones, se añade al menos un vehículo líquido o
 35 sólido, y generalmente se pueden añadir tensioactivo(s) adecuados cuando sea necesario.

La presente invención también proporciona los métodos de aplicación para el control de plagas, que es aplicar las composiciones de la presente invención a los locus de crecimiento de los insectos como se mencionó anteriormente. La dosificación adecuadamente efectiva de los compuestos de la presente invención está generalmente dentro de un
 40 intervalo de 10 g/ha a 1000 g/ha.

Para algunas aplicaciones, se pueden añadir uno o más fungicidas, insecticidas, herbicidas, reguladores del crecimiento de las plantas o fertilizantes en las composiciones insecticidas de la presente invención para obtener
 45 ventajas y efectos adicionales.

Se debe tener en cuenta que se permiten variaciones y cambios dentro del alcance reivindicado en la presente invención.

50 Descripción de la invención en detalle

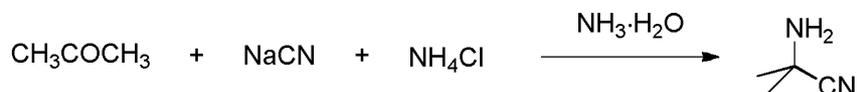
Los siguientes ejemplos de síntesis y resultados de pruebas biológicas se usan para ilustrar aún más la presente invención, pero no para limitarla. La síntesis de los compuestos 1.1, 1.2, 1.7, 1.8 y 1.11-1.40 se muestra para la comparación y no forma parte de la presente invención.

55

EJEMPLOS DE SÍNTESIS

EJEMPLO 1: SÍNTESIS DEL COMPUESTO 1.4 Y 1.21

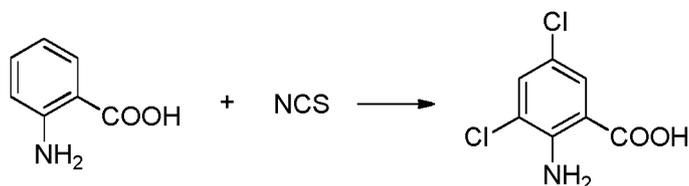
5 (1) Síntesis de 2-amino-2-metilpropanonitrilo



10 Una solución de cianuro de sodio (4,95 g, 100 mmol) y amoníaco acuoso (60 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta que el cianuro de sodio se disolvió por completo, se añadió acetona (5,84 g, 100 mmol) y cloruro de amonio (5,38 g, 100 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener el producto (5,25 g) en forma de un aceite incoloro con un rendimiento del 57 %.

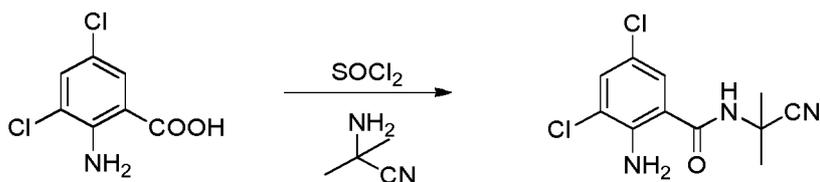
15 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 1,84 (ba, s, 2H), 1,50 (s, 6H).

(2) Síntesis del ácido 2-amino-3,5-diclorobenzoico



20 Una suspensión de ácido 2-aminobenzoico (50 g, 365 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (400 ml) se agitó en un matraz con tres cuellos a temperatura ambiente hasta que el ácido 2-aminobenzoico se disolvió por completo, se añadió 1-cloropirrolidina-2,5-diona (102,4 g, 767 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C. La mezcla se vertió en agua con hielo agitando vigorosamente. El sólido que precipitó se recogió por filtración, se enjuagó con agua 2 veces y se secó al aire para obtener el producto (68 g) en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del

25 90,4 %. Punto de fusión: 201-204 °C.

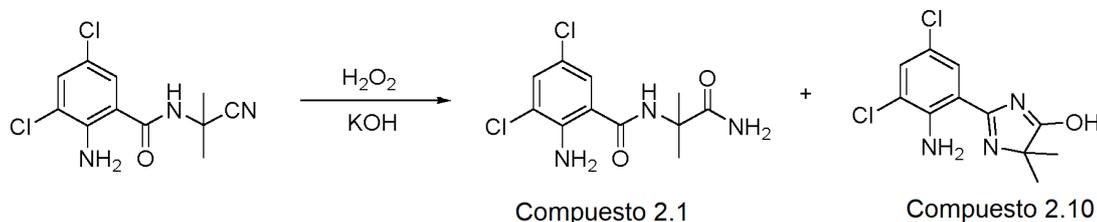
(3) Síntesis de 2-amino-3,5-dicloro-*N*-(2-cianopropan-2-il)benzamida

30 Una solución de ácido 2-amino-3,5-diclorobenzoico (10 g, 48,5 mmol) y dicloruro sulfuroso (23,1 g, 194 mmol) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida para obtener un aceite rojo.

35 A una solución de 2-amino-2-metilpropanonitrilo (4,08 g, 48,5 mmol) y trietilamina (7,36 g, 72,7 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añadió lentamente el aceite rojo anterior en tetrahidrofurano (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y luego se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se extrajo con acetato de etilo (500 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener un sólido, que se trituró

40 con una mezcla de acetato de etilo al 25 %/éter de petróleo para obtener un sólido amarillo (8,7 g) con un rendimiento del 66 %.

(4) Síntesis del compuesto 2.1 y 2.10

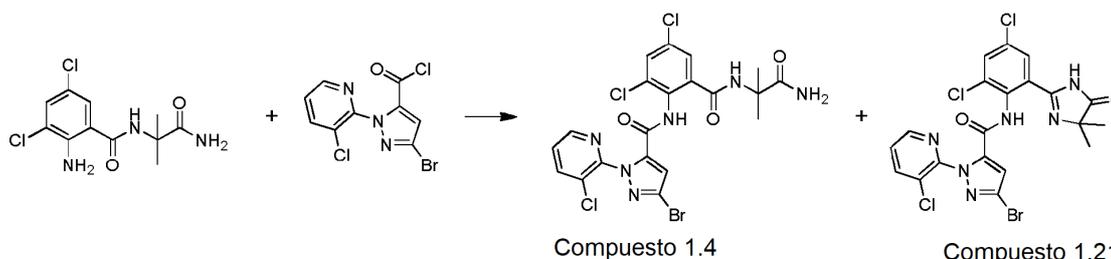


5 A una suspensión de 2-amino-3,5-dicloro-*N*-(2-cianopropan-2-il)benzamidato (69 g, 254 mmol) e hidróxido de potasio (15,65 g, 279 mmol) en alcohol (200 ml) a 0 °C se le añadió lentamente peróxido de hidrógeno (144 g, 1,27 mol, 30 %). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentró para obtener un aceite rojo. El producto resultante se extrajo con acetato de etilo (1000 ml) y agua (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (500 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró mediante un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Fluyente: acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1) para obtener el compuesto polar débil 2.10 (15,5 g) en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 22,2 %.

10 Punto de fusión: 170-173 °C; y el compuesto polar fuerte 2.1 (32,2 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 42,5 %. Punto de fusión: 166-168 °C.

(5) Síntesis del compuesto 1.4 y 1.21

15



20 A una solución de 2-amino-*N*-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)-3,5-diclorobenzamidato (0,58 g, 2 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente cloruro de 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carbonilo (0,77 g, 2,4 mmol, véase el documento WO03/015519) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas y luego se concentró. Al producto resultante se le añadió acetato de etilo (200 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) dos veces y salmuera saturada (50 ml) una vez, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró mediante un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 50 %/éter de petróleo para obtener el compuesto polar débil (TLC: R_f es más grande) (0,07 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 6,3 %, que fue el compuesto 1.21 confirmado por ¹H RMN, Punto de fusión: 162-164 °C; Y el compuesto polar fuerte 1.4 (TLC: R_f es más pequeño) (0,21 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 18,3 %, que fue el compuesto 1.4 confirmado por ¹H RMN. Punto de fusión: 164-168 °C.

30 El compuesto 1.4 como producto principal se puede preparar mediante los siguientes procesos:

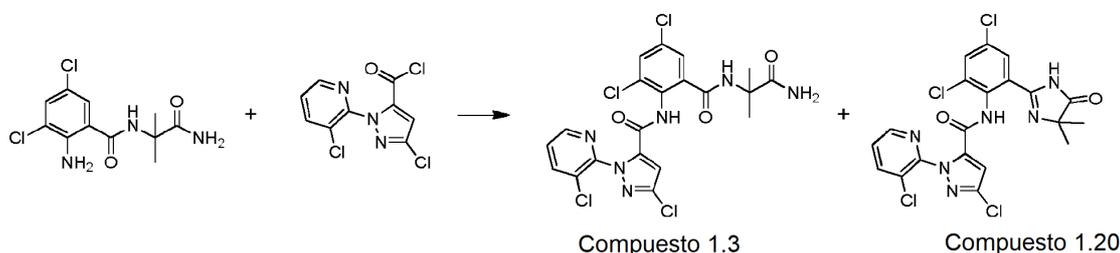
35 A una solución de 2-amino-*N*-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)-3,5-diclorobenzamidato (10 g, 34,5 mmol) en acetonitrilo (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente cloruro de 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carbonilo (13,3 g, 41,4 mmol, véase el documento WO03/015519) en acetonitrilo (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se concentró. Al producto resultante se le añadió acetato de etilo (500 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) dos veces y salmuera saturada (100 ml) dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró mediante un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Fluyente: acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1) para obtener el compuesto 1.4 (9,2 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 46,5 %. Punto de fusión: 164-168 °C.

40

El compuesto 1.21 como producto principal se puede preparar mediante los siguientes procesos:

45 A una solución de 2-amino-*N*-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)-3,5-diclorobenzamidato (10,7 g, 36,9 mmol) en tolueno (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente cloruro de 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carbonilo (14,2 g, 44,3 mmol, véase el documento WO03/015519) en tolueno (20 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y luego se concentró. Al producto resultante se le añadió acetato de etilo (500 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) dos veces y salmuera saturada (100 ml) dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró mediante un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Fluyente: acetato de etilo: éter de petróleo = 1:5) para obtener el compuesto 1.21 (7,7 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 37,5 %. Punto de fusión: 162-164 °C.

EJEMPLO 2: SÍNTESIS DEL COMPUESTO 1.3 Y 1.20



- 5 A una solución de 2-amino-*N*-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)-3,5-diclorobenzamida (0,5 g, 1,72 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente cloruro de 3-cloro-1-(3-cloropiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carbonilo (0,57 g, 2,06 mmol, véase el documento WO03/015519) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y luego se concentró. Al producto resultante se le añadió acetato de etilo (150 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) dos veces y salmuera saturada (50 ml) una vez,
- 10 se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró mediante un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Fluyente: acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1) para obtener el compuesto polar débil (TLC: R_f es más grande) (0,15 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 17 %, que fue el compuesto 1.20 confirmado por ¹H RMN. Punto de fusión: 152-157 °C; Y el compuesto polar fuerte (TLC: R_f es más pequeño) (0,22 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 20,7 %, que fue el
- 15 compuesto 1.3 confirmado por ¹H RMN. Punto de fusión: 158-162 °C.

El compuesto 1.3 como producto principal se puede preparar mediante los siguientes procesos:

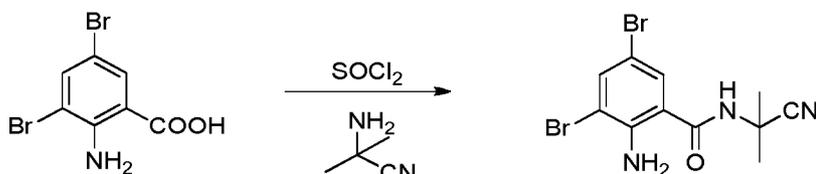
- A una solución de 2-amino-*N*-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)-3,5-diclorobenzamida (40 g, 138 mmol) en acetonitrilo (500 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente cloruro de 3-cloro-1-(3-cloropiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carbonilo (45,8 g, 165,6 mmol, véase el documento WO03/015519) en acetonitrilo (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se concentró. Al producto resultante se le añadió acetato de etilo (1000 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (500 ml) dos veces y salmuera saturada (100 ml) dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró mediante un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Fluyente: acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1) para obtener el compuesto 1.3 (49 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 64,8 %. Punto de fusión: 158-162 °C.
- 20
- 25

El compuesto 1.20 como producto principal se puede preparar mediante los siguientes procesos:

- A una solución de 2-amino-*N*-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)-3,5-diclorobenzamida (0,5 g, 1,72 mmol) en tolueno (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente cloruro de 3-cloro-1-(3-cloropiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carbonilo (0,57 g, 2,1 mmol, véase el documento WO03/015519) en tolueno (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y luego se concentró. Al producto resultante se le añadió acetato de etilo (100 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) dos veces y salmuera saturada (50 ml) dos veces, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró mediante un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Fluyente: acetato de etilo: éter de petróleo = 1:5) para obtener el
- 30
- 35
- compuesto 1.20 (0,34 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 38 %. Punto de fusión: 152-157 °C.

EJEMPLO 3: SÍNTESIS DEL COMPUESTO 1.10 Y 1.27

- 40 (1) Síntesis de 2-amino-3,5-dibromo-*N*-(2-cianopropan-2-il)benzamida

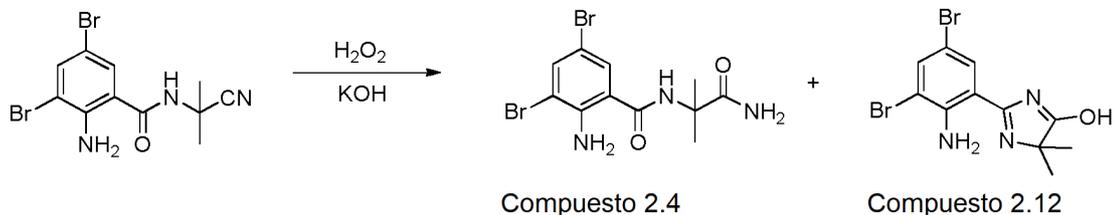


- Una solución de ácido 2-amino-3,5-dibromobenzoico (23,5 g, 80 mmol) y dicloruro sulfuroso (28,4 g, 239 mmol) se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida para obtener un
- 45
- aceite rojo.

- A una solución de 2-amino-2-metilpropanoitrilo (6,7 g, 80 mmol) y trietilamina (12,1 g, 120 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente el aceite rojo anterior en tetrahidrofurano
- 50
- (50 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y luego se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se extrajo con acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera

saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró para obtener un sólido, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Fluyente: acetato de etilo: éter de petróleo = 1:5 para obtener un sólido amarillo (19,47 g) con un rendimiento del 63,6 %.

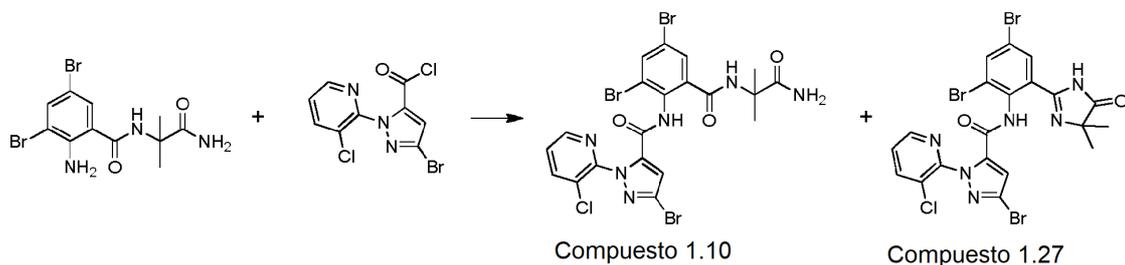
5 (2) Síntesis del compuesto 2.4 y el compuesto 2.12



10 A una suspensión de 2-amino-3,5-dibromo-*N*-(2-cianopropan-2-il)benzamida (4 g, 11,1 mmol) e hidróxido de potasio (0,93 g, 16,6 mmol) en alcohol (20 ml) se le añadió lentamente peróxido de hidrógeno (6,28 g, 55,4 mmol, 30 %) a 0 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se concentró. El producto resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró mediante un evaporador rotatorio. La relación del producto polar débil (HPLC: el tiempo de retención más largo) y el producto polar fuerte (HPLC: el tiempo de retención más corto) es de 32:68, y el contenido total es del 90 %. El producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Fluyente: acetato de etilo: éter de petróleo = 1:2) para obtener el compuesto polar débil 2.12 (0,83 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 14,1 %. Punto de fusión: 180-183 °C; y el compuesto polar fuerte 2.4 (3,52 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 77 %. Punto de fusión: 178-182 °C.

20

(3) Síntesis del compuesto 1.10 y el compuesto 1.27

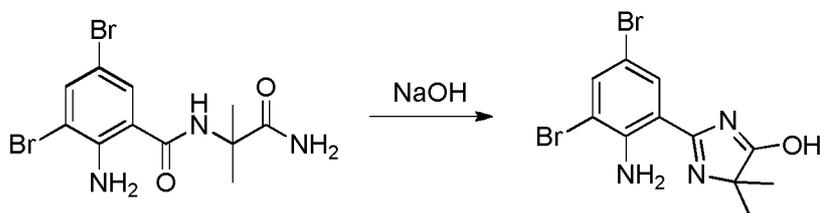


25 A una solución de 2-amino-*N*-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)-3,5-diclorobenzamida (1 g, 2,48 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente cloruro de 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carbonilo (0,96 g, 2,98 mmol, véase el documento WO03/015519) en acetonitrilo (10 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y luego se concentró. Al producto resultante se le añadió acetato de etilo (150 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) dos veces y salmuera saturada (50 ml) una vez, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró mediante un evaporador rotatorio para proporcionar un aceite rojo (1,6 g) con un rendimiento del 66 %. La relación del producto polar débil (HPLC: el tiempo de retención más largo) y el producto polar fuerte (HPLC: el tiempo de retención más corto) es de 48:52, y el contenido total es del 68 %. El producto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Fluyente: acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1) para obtener el compuesto polar débil 1.27 (0,4 g) en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 22,5 %. Punto de fusión: 164-168 °C; Y el compuesto polar fuerte 1.10 (0,52 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 26,5 %. Punto de fusión: 172-175 °C.

35

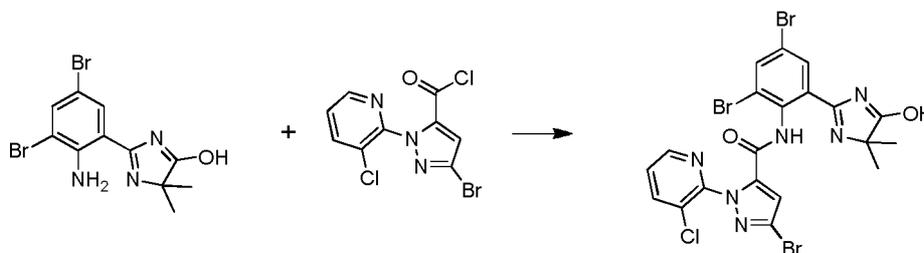
EJEMPLO 4: SÍNTESIS DEL COMPUESTO 1.38 (EJEMPLO COMPARATIVO)

40 (1) Síntesis del compuesto 2.12



A una solución de 2-amino-*N*-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-il)-3,5-dibromobenzamida (1 g, 2,64 mmol) en dioxano (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente una solución acuosa al 10 % de hidróxido de sodio (0,21 g, 5,28 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas y luego se concentró. El producto resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró mediante un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Fluyente: acetato de etilo: éter de petróleo = 1:3) para obtener el compuesto 2.12 (0,73 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 72 %. Punto de fusión: 178-182 °C.

(2) Síntesis del compuesto 1.38

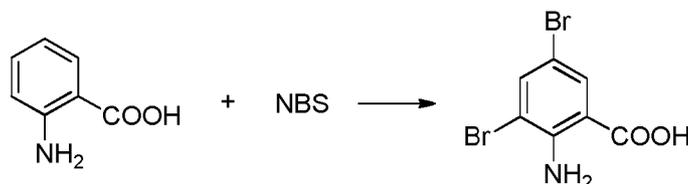


A una solución de 2-(2-amino-3,5-dibromofenil)-5,5-dimetil-5*H*-imidazol-4-ol (0,7 g, 1,94 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente cloruro de 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carbonilo (0,75 g, 2,33 mmol, véase el documento WO03/015519). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y luego se concentró. El producto resultante se extrajo con acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró mediante un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Fluyente: acetato de etilo: éter de petróleo = 1:4) para obtener el compuesto 1.38 (0,52 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 41,5 %. Punto de fusión: 182-184 °C.

Los compuestos de fórmula general I se pueden preparar de acuerdo con los métodos anteriores.

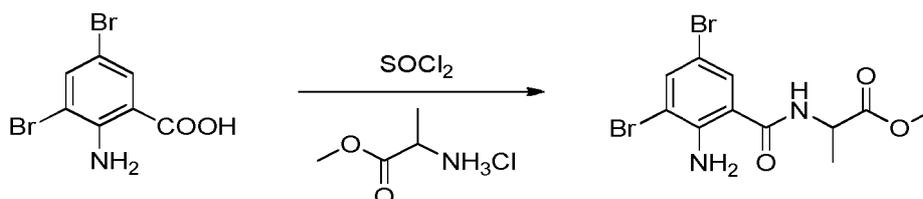
EJEMPLO 5: SÍNTESIS DE KC₁ (EJEMPLO COMPARATIVO)

(1) Síntesis del ácido 2-amino-3,5-dibromobenzoico



Una solución de ácido 2-aminobenzoico (10 g, 72,9 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (50 ml) se agitó en un matraz con tres cuellos a temperatura ambiente hasta que el ácido 2-aminobenzoico se disolvió por completo, se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (27,3 g, 153 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C. La mezcla se vertió en agua con hielo agitando vigorosamente. El sólido que precipitó se recogió por filtración, se enjuagó con agua 2 veces y se secó al aire para obtener el producto (17,8 g) en forma de un sólido amarillo con un rendimiento del 83 %.

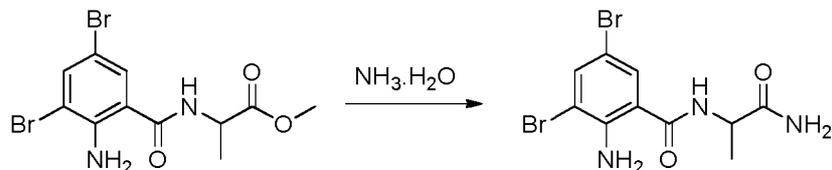
(2) Síntesis de 2-(2-amino-3,5-dibromobenzamido)propanoato de metilo



Una solución de ácido 2-amino-3,5-dibromobenzoico (17,75 g, 60 mmol) y dicloruro sulfuroso (21,48 g, 181 mmol) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad a presión reducida para obtener un aceite rojo.

A una suspensión de clorhidrato de éster metílico de metil D,L-alanina (8,4 g, 60 mmol) y trietilamina (13,4 g, 132 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente el aceite rojo anterior en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y luego se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Fluyente: acetato de etilo: éter de petróleo = 1:5) para obtener el producto (8,2 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 35 %. Punto de fusión: 107-109 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8,79 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,41 (d, 3H).

(3) Síntesis de 2-amino-*N*-(1-amino-1-oxopropan-2-il)-3,5-dibromobenzamida

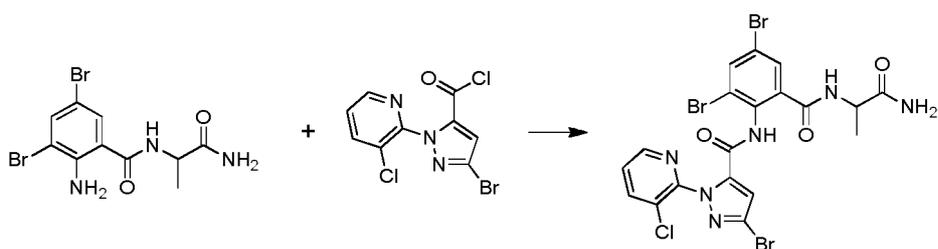


A una solución de 2-(2-amino-3,5-dibromobenzamido)propanoato de metilo (2 g, 5,26 mmol) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente una solución de amoníaco al 25 % (37 g, 263 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas y luego se concentró a sequedad al vacío. El residuo resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Fluyente: acetato de etilo: éter de petróleo = 1:1) para obtener el producto (0,74 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 38,5 %. Punto de fusión: 210-213 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 8,45 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,36 (m, 1H), 1,34 (d, 3H).

En el procedimiento anterior del 2-amino-*N*-(1-amino-1-oxopropan-2-il)-3,5-dibromobenzamida, no se encontró ningún subproducto obvio en el sistema de reacción por TLC y HPLC, y el producto de ciclación no se detectó por ¹H RMN en el producto bruto.

De acuerdo con el ejemplo 4, etapa 1, usando 2-amino-*N*-(1-amino-1-oxopropan-2-il)-3,5-dibromobenzamida como materia prima, en la condición de hidróxido de sodio, no se encontró ningún producto nuevo obvio en el sistema de reacción por TLC y HPLC, el producto bruto se confirmó como materia prima a través de ¹H RMN y el producto de ciclación no se detectó en el producto bruto.

(4) Síntesis de KC₁



A una solución de 2-amino-*N*-(1-amino-1-oxopropan-2-il)-3,5-dibromobenzamida (0,5 g, 1,37 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió lentamente cloruro de 3-bromo-1-(3-cloropiridin-2-il)-1*H*-pirazol-5-carbonilo (0,66 g, 2,05 mmol, véase el documento WO03/015519) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y precipitó un sólido blanco. El sólido se aisló por filtración, se lavó con metanol (10 ml) y se secó para obtener KC₁ (0,57 g) en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 64 %. Punto de fusión: 250-251 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 10,46 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 1,18 (d, 3H).

De acuerdo con el procedimiento anterior de KC₁, no se encontró ningún subproducto obvio en el sistema de reacción por TLC y HPLC, y el producto de ciclación no se detectó por ¹H RMN en el producto bruto.

De acuerdo con el procedimiento de KC₁ anterior, KC₂ se produjo en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 29,7 %. Punto de fusión: 243-244 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): 10,39 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,44 (dd, 1H),

7,40 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 1,18 (d, 3H).

Las propiedades físicas de KC₁, KC₂ son coherentes con los datos bibliográficos (compuesto 47, 48 en el documento CN1653051A).

5

EJEMPLOS DE PRUEBAS BIOLÓGICAS

EJEMPLO 6, PRUEBAS DE ACTIVIDAD INSECTICIDA:

10 Ejp. 6.1 Prueba contra la palomilla dorso de diamante

El método de prueba es la pulverización. Se eligieron las hojas de repollo cultivadas en invernadero, se retiró la capa cerosa superficial y se perforó para obtener discos de hojas de 3 cm de diámetro por parte del perforador.

15 Los compuestos de prueba se pulverizaron en ambos lados de los discos con aerógrafo de acuerdo con la concentración diseñada de dosis bajas a altas. Los discos de repollo se colocaron en una placa de Petri de 6 cm de diámetro con papel de filtro. Se introdujeron diez insectos de prueba (estadio 3) en cada tratamiento después del secado. Cada tratamiento establece el agua pura como CK. Los discos tratados se colocaron en una condición determinada. Después de 72 h, se investigó el número de insectos supervivientes y se calcularon las tasas de mortalidad.

20

Entre algunos de los compuestos de prueba, los siguientes compuestos muestran una mortalidad del 80 % o más contra la palomilla dorso de diamante a 100 ppm: 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10, 1.13, 1.20, 1.21, 1.22, 1.23, 1.24, 1.25, 1.26, 1.27, 1.28, 1.35, 1.36, 1.37, 1.38, 1.39.

25

Entre algunos de los compuestos de prueba, los siguientes compuestos muestran una mortalidad del 80 % o más contra la palomilla dorso de diamante a 10 ppm: 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10, 1.13, 1.20, 1.21, 1.22, 1.23, 1.24, 1.25, 1.26, 1.27, 1.28, 1.35, 1.36, 1.37, 1.38, 1.39.

30 De acuerdo con el método anterior, los compuestos 1.3, 1.4, 1.8, 1.10 y KC₁, KC₂ (compuesto 47 y 48 en la patente CN1653051A) se eligieron para la prueba de actividad paralela contra la palomilla dorso de diamante. El resultado se presenta en la Tabla 3.

35 Tabla 3: Resultado de la prueba paralela de los compuestos 1.3, 1.4, 1.8, 1.10 y KC₁, KC₂ contra la palomilla dorso de diamante (mortalidad, %)

Concentración (ppm)			
Mortalidad (%)	0,63	0,313	0,156
Compuestos			
1.3	100	100	87,5
1.4	100	100	100
1.8	100	75	52,1
1.10	100	81,3	62,5
KC ₁	33,3	20	0
KC ₂	63,2	45,8	30

Ejp. 6.2 Prueba contra el gusano cogollero

40 El método de prueba es la pulverización. La parte media de las hojas de maíz fresco se eligió y se cortó en secciones de 3 cm. Los compuestos de prueba se pulverizaron en ambos lados de las secciones con aerógrafo de acuerdo con la concentración diseñada de dosis bajas a altas. Las secciones se colocaron en una placa de Petri de 6 cm de diámetro con papel de filtro. Se introdujeron diez insectos de prueba (estadio 3) en cada tratamiento después del secado. Cada tratamiento establece el agua pura como CK. Las secciones tratadas se colocaron en una condición determinada. Después de 72 h, se investigó el número de insectos supervivientes y se calcularon las tasas de mortalidad.

45

Entre algunos de los compuestos de prueba, los siguientes compuestos muestran una mortalidad del 80 % o más contra el gusano cogollero a 100 ppm: 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10, 1.13, 1.20, 1.21, 1.22, 1.23, 1.24, 1.25, 1.26, 1.27, 1.28, 1.35, 1.36, 1.37, 1.38, 1.39, 1.40.

50

Entre algunos de los compuestos de prueba, los siguientes compuestos muestran una mortalidad del 80 % o más

contra el gusano cogollero a 10 ppm: 1.3, 1.4, 1.6, 1.8, 1.13, 1.20, 1.21, 1.22, 1.23, 1.24, 1.25, 1.26, 1.27, 1.28, 1.35, 1.36, 1.37, 1.38, 1.39, 1.40.

De acuerdo con el método anterior, los compuestos 1.3, 1.4, 1.8, 1.10 y KC₁, KC₂ (compuesto 47 y 48 en la patente CN1653051A) se eligieron para la prueba de actividad paralela contra el gusano cogollero. El resultado se presenta en la Tabla 4.

Tabla 4: Resultado de la prueba paralela de los compuestos 1.3, 1.4, 1.8, 1.10 y KC₁, KC₂ contra el gusano cogollero (mortalidad, %)

Concentración (ppm)			
Mortalidad (%)	10	5	2,5
Compuestos			
1.3	100,0	81,2	64,3
1.4	92,8	86,6	50,0
1.8	100	50,0	43,7
1.10	100	87,5	62,5
KC ₁	18,0	0,0	0,0
KC ₂	61,6	16,7	0,0

10

Ejp. 6.3 Prueba contra el pulgón verde del melocotón

De acuerdo con la solubilidad de los compuestos de prueba, los compuestos se disuelven en acetona o dimetilsulfóxido y luego se diluyen con una solución acuosa al 0,1 % de Tween 80 para formar 50 ml del líquido de prueba, el contenido de acetona o dimetilsulfóxido en la solución total no es más del 10 %.

15

Se eligió la placa de Petri de 6 cm de diámetro con una capa de papel de filtro, se añadió una cantidad moderada de agua para conservar la humedad. Un fragmento adecuado de hoja de repollo con 30-50 pulgones verdes se cortó de una planta de cultivo. Se retiraron los pulgones alados y positivos, la hoja se colocó en la placa de Petri de arriba con la parte posterior hacia arriba. Los compuestos de prueba se pulverizaron en ambos lados de la hoja con aerógrafo (presión de pulverización: 10 psías, equivalente a 0,7 kg/cm²; volumen de pulverización: 0,5 ml; distancia de pulverización: 15-20 cm). Las placas de Petri tratadas se colocaron en una cámara de 23-25 °C, 40 % -60 % de humedad relativa, L/D 13 h: 11 h. Para mantener la hoja fresca, se añadió una cantidad moderada de agua a la placa de Petri durante la observación. Después de 48 h, se investigó el número de insectos supervivientes y se calcularon las tasas de mortalidad.

20

25

Entre algunos de los compuestos de prueba, los siguientes compuestos muestran una mortalidad del 80 % o más contra el pulgón verde del melocotón a 600 ppm: 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.8, 1.9, 1.10, 1.13, 1.20, 1.21, 1.22, 1.23, 1.26, 1.27, 1.36, 1.37, 1.38, 1.39.

30

Entre algunos de los compuestos de prueba, los siguientes compuestos muestran una mortalidad del 80 % o más contra el pulgón verde del melocotón a 100 ppm: 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 1.10, 1.13, 1.20, 1.22, 1.23, 1.26, 1.27, 1.36, 1.37.

35

De acuerdo con el método anterior, los compuestos 1.3, 1.4, 1.8, 1.10 y KC₁, KC₂ (compuesto 47 y 48 en la patente CN1653051A) se eligieron para la prueba de actividad paralela contra el pulgón verde del melocotón. El resultado se presenta en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultado de la prueba paralela de los compuestos 1.3, 1.4, 1.8, 1.10 y KC₁, KC₂ contra el pulgón verde del melocotón (mortalidad, %)

40

Concentración (ppm)			
Mortalidad (%)	10	5	2,5
Compuestos			
1.3	100,0	100,0	100,0
1.4	100,0	100,0	90,1
1.8	100,0	100,0	89,3

1.10	100,0	100,0	100,0
KC ₁	15,1	0,0	0,0
KC ₂	70,4	57,6	0,0

Ejp. 6.4 Prueba de actividad de absorción

5 La plántula de haba forrajera de 3 cm que se infestó previamente por un determinado número de pulgones negros de haba (estadio de 2 días) se eligió y se transplantó a una cubeta de papel cargada con arena fina. De acuerdo con la prueba, los compuestos de prueba se trataron en una solución y se vertieron en la cubeta. Después de 48 h, se investigó el número de insectos supervivientes y se calcularon las tasas de mortalidad.

10 Tabla 6 Resultado de la prueba de la actividad de absorción paralela de los compuestos 1.3, 1.4 y ciantraniliprol contra el pulgón negro del haba (mortalidad, %)

Compuesto	Mortalidad, %		
	10 mg/l	2,5 mg/l	0,625 mg/l
1.3	100	100	100
1.4	100	100	100
Ciantraniliprol	100	54,6	30,0

Ejp. 6.5 Prueba de campo contra los pulgones del manzano

15 La prueba se llevó a cabo en el instituto de pomología del huerto CAAS en junio de 2014, usando starkrimson como muestra de ensayo, los pulgones del manzano se encontraban en fase preliminar. El método de prueba se realiza mediante pulverización usando el pulverizador eléctrico de camilla (ZL-22-160), cada tratamiento se repite 4 veces. El número de pulgones iniciales se investigó antes de pulverizar. Después de 2 días, 7 días, 14 días, se investigó el número de pulgones supervivientes respectivamente y se calculó la eficiencia de control. Ciantraniliprol SC al 10 % estaba disponible en el mercado y se compró en DuPont Agricultural Chemicals Ltd., Shanghai.

20 Tabla 7: Resultados de la prueba de campo contra los pulgones del manzano

Compuesto	Dosis	Mortalidad (%)		
		2 días	7 días	14 días
1.3	25 mg/l	78,92 abc	93,46 a	93,08 a
	50 mg/l	83,49 abc	96,11 a	96,72 a
Ciantraniliprol SC al 10 %	50 mg/l	60,68 c	75,29 b	54,38 c

Ejp. 6.6 Prueba de campo contra los pulgones del repollo

25 La prueba se llevó a cabo en el Instituto de Vegetales y Flores de la Academia Nankou de Ciencias Agrícolas de China, usando repollos (JINGFENG) como planta de prueba. La dosificación de los compuestos de prueba fue de 15 g p.a./hm² y la dosificación de ciantraniliprol SC al 10 % fue de 30 g p.a./hm² que se pulverizaron de manera uniforme por toda la planta usando un pulverizador manual de mochila ("MATABI" SUPER GREEN 16) a un volumen de pulverización de 750 l/hm². Cada tratamiento se repitió 4 veces, dispuesto con bloques al azar. Se eligieron 5 puntos de cada área usando el método diagonal, cada punto contiene 2 repollos, los 10 repollos anteriores se investigaron en el área. El número de pulgones de repollo iniciales se investigó antes de pulverizar. Después de 1 día, 3 días, 7 días, 14 días, se investigó el número de pulgones supervivientes respectivamente y se calculó la eficiencia de control. Método de cálculo:

35 relación de disminución de insectos (%) = número de insectos antes de la aplicación de plaguicidas – número de insectos después de la aplicación de plaguicidas/número de insectos antes de la aplicación de plaguicidas x 100 %

Eficiencia de control % = relación de disminución del área de tratamiento de insecto – relación de disminución del

ES 2 714 874 T3

área CK de insecto/(100 – relación de disminución del área CK de insecto) x 100 %

Ciantraniliprol SC al 10 % se compró en DuPont Agricultural Chemicals Ltd., Shanghai. El resultado se muestra en la Tabla 8.

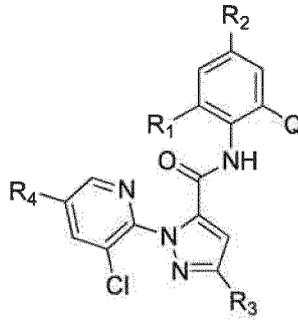
5

Tabla 8: Los resultados de la prueba de campo contra los pulgones del repollo

Compuesto	Dosis (g p.a./hm ²)	Mortalidad (%)			
		1 d	3 d	7 d	14 d
1.3	15	80,78 c	87,22 b	92,57 ab	91,77 ab
1.4	15	84,40 abc	91,03 ab	95,58 ab	91,79 ab
Ciantraniliprol SC al 10 %	30	88,78 abc	92,25 ab	84,83 b	84,12 b

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de pirazolil amida como se representa por la fórmula general I:

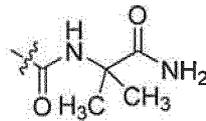


I

5

en la que:

- 10 R₁ es Cl o Br;
 R₂ es Cl o Br;
 R₃ es Cl o Br;
 R₄ es H;
 Q es Q₁ como se muestra a continuación:



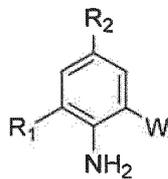
Q₁

15

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que:**

- 20 R₁ es Cl;
 R₂ es Cl;
 R₃ es Cl o Br;
 R₄ es H;
 Q es Q₁

25 3. Un producto intermedio en la preparación de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, que está representado por la fórmula II:



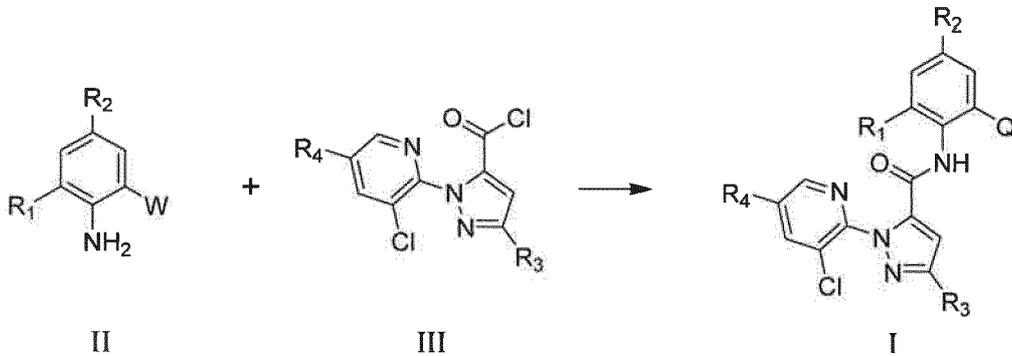
II

30 en la que:

- R₁ es Cl o Br;
 R₂ es Cl o Br;
 W es Q₁

35

4. Un método de preparación de compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el esquema de reacción es el siguiente:



5 en donde:

- R₁ es Cl o Br;
- R₂ es Cl o Br;
- 10 R₃ es Cl o Br;
- R₄ es H;
- Q es Q₁;
- W es Q₁

15 5. Uso de un compuesto de fórmula general I para controlar insectos en la agricultura y la silvicultura.

6. Una composición insecticida, que comprende un compuesto de fórmula general I de la reivindicación 1 y un vehículo aceptable en la agricultura, la silvicultura y la salud pública, en la que el porcentaje en peso del(de los) principio(s) activo(s) es del 1 %-99 %.