

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 215**

51 Int. Cl.:  
**C07D 231/12** (2006.01)  
**C07D 231/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08761025 .9**  
96 Fecha de presentación: **13.06.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2158185**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.03.2010**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS DE PIRAZOL SUBSTITUIDOS CON DIFLUORMETILO.**

30 Prioridad:  
**15.06.2007 EP 07110397**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.11.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.11.2011**

73 Titular/es:  
**BASF SE**  
**67056 Ludwigshafen , DE**

72 Inventor/es:  
**NETT, Markus;**  
**GROTE, Thomas;**  
**LOHMANN, Jan Klaas;**  
**DIETZ, Jochen;**  
**SMIDT, Sebastian Peer;**  
**RACK, Michael y**  
**ZIERKE, Thomas**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

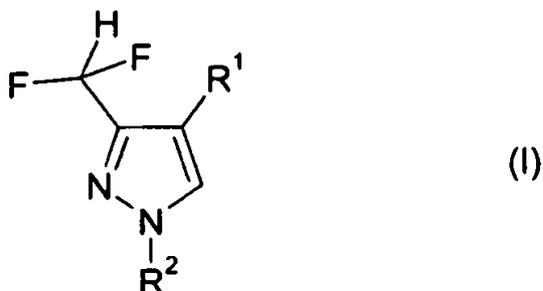
**ES 2 369 215 T3**

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).

## DESCRIPCION

Procedimiento para la obtención de compuestos de pirazol substituidos con difluormetilo

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de compuestos de pirazol substituidos con 3-difluormetilo de la fórmula (I)



5

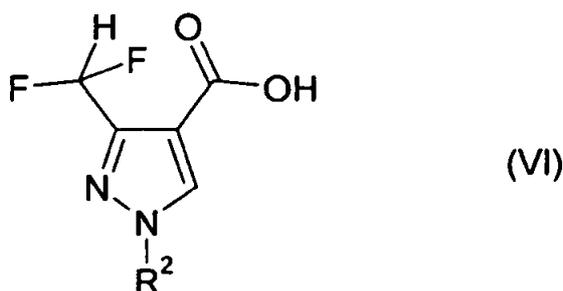
donde

10 R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, ciano o -C(=O)-OR<sup>1a</sup>, no estando substituido el grupo fenilo, o presentando el mismo 1 o 2 substituyentes, seleccionados independientemente entre sí a partir de halógeno, nitro, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, representando R<sup>1a</sup> alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi con 3 a 8 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alqueno con 2 a 8 átomos de carbono, bencilo o fenilo, no estando substituido el grupo fenilo en bencilo y fenilo respectivamente, o presentando el mismo 1, 2 o 3 substituyentes seleccionados independientemente entre sí a partir de halógeno, CN, nitro, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi halogenado con 1 a 4 átomos de carbono,

15

R<sup>2</sup> representa metilo,

20 así como un procedimiento para la transformación de tales compuestos en los correspondientes ácidos 3-difluormetilpirazol-4-ilcarboxílicos de la fórmula (VI)



donde R<sup>2</sup> representa metilo aquí y a continuación.

25 La WO 92/12970 describe (3-difluormetil-1-metilpirazol-4-il)carboxamidas y su empleo como fungicidas. La obtención de estos compuestos se efectúa partiendo de un éster 4,4-difluoracético, que se hace reaccionar sucesivamente con ortoformiato de trietilo y con metilhidrazina, obteniéndose el (3-difluormetil-1-metilpirazol-4-il)carboxilato. A continuación se saponifica el mismo para dar ácido carboxílico.

30

La WO 2005/044804 describe carboxilatos de heterociclos substituidos con fluormetilo, como, entre otros, 3-(difluormetil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilatos, así como su obtención mediante intercambio de halógeno en los correspondientes carboxilatos de heterociclos substituidos con clorometilo.

Los procedimientos para la obtención de compuestos de pirazol substituidos con 3-difluormetilo conocidos hasta la fecha por el estado de la técnica parten de compuestos de partida, cuya puesta a disposición es relativamente

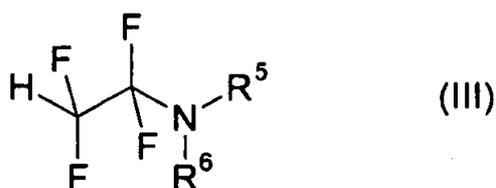
5 compleja o costosa, o para la introducción del grupo difluormetilo se emplean reactivos a base de ácido fluorhídrico o fluoruro, que son parcialmente nocivos desde el punto de vista toxicológico, y debido a su corrosividad dificultan una reacción a escala industrial. Por lo demás, en los procedimientos descritos en el estado de la técnica se trata de procedimientos de varias etapas, con una pluralidad de elaboraciones y purificaciones de productos intermedios de transición, y pérdidas de rendimiento vinculadas a las mismas.

10 Por consiguiente, la presente invención tomaba como base la tarea de poner a disposición un procedimiento para la obtención de compuestos de pirazol sustituidos con 3-difluormetilo, que parte de compuestos de partida que son disponibles a escala industrial, o cuyos compuestos de partida se pueden obtener fácilmente a partir de productos disponibles a escala industrial. El procedimiento minimizará las pérdidas de rendimiento vinculadas a la elaboración y purificación de productos intermedios. Además se evitará el empleo de reactivos de flúor corrosivos.

Sorprendentemente se descubrió que este problema se soluciona mediante un procedimiento en el que se hace reaccionar un producto de reacción (II), que se obtiene mediante reacción de un 1-amino-1,1,2-tetrafluoretano de la fórmula (III) definida a continuación con un ácido, y subsiguiente reacción del producto de reacción obtenido con una base y un compuesto de etileno de la fórmula (IV) definida a continuación, con un compuesto de hidrazina.

15 Por consiguiente, es objeto de la presente invención un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula (I), como se define anteriormente, que comprende

A) la reacción de un compuesto de la fórmula (III),



donde

20  $R^5$  y  $R^6$  representan, independientemente entre sí, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo enlazado a N con 5 a 6 eslabones, que puede presentar, además del átomo de nitrógeno, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S como átomos de anillo, y no está sustituido, o presenta 1, 2, 3 o 4 sustituyentes,  
 25 seleccionados independientemente entre sí a partir de halógeno, CN, nitro, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi halogenado con 1 a 4 átomos de carbono;

con un ácido y un compuesto de la fórmula (IV)



donde

30  $R^1$  posee uno de los significados dados anteriormente, y  
 $R^4$  representa halógeno,  $-OR^{4a}$ ,  $-SR^{4a}$  o  $-O-SO_2-R^{4a}$ , donde

35  $R^{4a}$  representa hidrógeno, alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a 8 átomos de carbono, alqueno con 2 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, bencilo o fenilo, no estando sustituido el grupo fenilo en bencilo y fenilo respectivamente, o presentando 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí a partir de halógeno, CN, nitro, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a

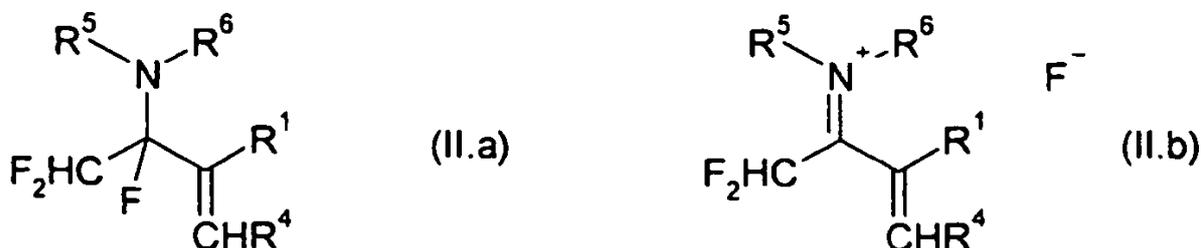
4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi halogenado con 1 a 4 átomos de carbono,

obteniéndose un producto de reacción (II), y

5 B) la reacción del producto de reacción (II) con un compuesto de hidrazina de la fórmula  $H_2N-NHR^2$ , donde  $R^2$  posee uno de los significados dados anteriormente, bajo obtención de un compuesto de la fórmula (I).

El procedimiento según la invención proporciona los compuestos de la fórmula (I) en rendimientos elevados, referidos a los compuestos de las fórmulas (III) y (IV). El empleo de reactivos corrosivos, como por ejemplo reactivos a base de ácido fluorhídrico o fluoruro, se puede reducir de este modo.

10 Se supone que en el paso A) del procedimiento según la invención, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un ácido se forma en primer lugar un ion iminio mediante abstracción de un anión fluoruro, que forma, mediante reacción con un compuesto de la fórmula (IV), compuestos de la fórmula (II.a) o (II.b),



15 como producto de reacción (II), que se presentan, en caso dado, simultáneamente en equilibrio. Experimentalmente se pudo identificar el aducto de ácido de Lewis del compuesto (II.b), por ejemplo con  $BF_3$  como ácido de Lewis en forma de tetrafluorato. Compuestos de la fórmula (II.a) o (II.b), así como aductos de ácido de Lewis de compuestos de la fórmula (II.b), son igualmente objeto de la presente invención, en tanto sean nuevos.

Los conceptos empleados en la definición de variables para grupos orgánicos, como por ejemplo la expresión "halógeno", son conceptos colectivos que son representativos de los miembros aislados de estos grupos de unidades orgánicas. El prefijo  $C_x-C_y$  designa en el presente caso el número de posibles átomos de carbono.

20 El concepto "halógeno" designa en cada caso flúor, cloro, bromo o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo.

El concepto "alquilo con 1 a 8 átomos de carbono" designa un grupo hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificado, que comprende 1 a 8 átomos de carbono, especialmente 1 a 4 átomos de carbono, a modo de ejemplo metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, n-heptilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,1-dimetilpentilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,4-dimetilpentilo, 4,4-dimetilpentilo, 1,1,2-trimetilbutilo, 1,1,3-trimetilbutilo, 1,2,2-trimetilbutilo, 1,2,3-trimetilbutilo, 1,3,3-trimetilbutilo, 2,2,3-trimetilbutilo, 2,3,3-trimetilbutilo, 3,3,3-trimetilbutilo, n-octilo, 1-metilheptilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, 4-metilheptilo, 5-metilheptilo, 6-metilheptilo, 1,1-dimetilhexilo, 1,2-dimetilhexilo, 1,3-dimetilhexilo, 1,4-dimetilhexilo, 1,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilhexilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 3,3-dimetilhexilo, 3,4-dimetilhexilo, 3,5-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 4,5-dimetilhexilo, 5,5-dimetilhexilo y sus isómeros. Alquilo con 1 a 4 átomos de carbono comprende, a modo de ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

El concepto "alquilo halogenado con 1 a 8 átomos de carbono", como se emplea en este caso y en las unidades alquilo halogenado de alcoxi halogenado con 1 a 8 átomos de carbono, designa grupos alquilo de cadena lineal o ramificados con 1 a 8 átomos de carbono, estando substituidos los átomos de hidrógeno de estos grupos parcial o completamente por átomos de halógeno. Alquilo halogenado con 1 a 4 átomos de carbono representa, a modo de ejemplo, clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoretilo, 2-fluoretilo, 2,2-difluoretilo, 2,2,2-trifluoretilo, 2-cloro-2-fluoretilo, 2-cloro-2,2-difluoretilo, 2,2-dicloro-2-fluoretilo, 2,2,2-tricloroetilo o pentafluoretilo.

El concepto "cicloalquilo con 3 a 12 átomos de carbono", preferentemente cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, designa radicales hidrocarburo mono-, bi- o tricíclicos, que comprenden 3 a 12 átomos de carbono, preferentemente 3 a 8 átomos de carbono, especialmente 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de radicales monocíclicos comprenden ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Ejemplos de radicales bicíclicos comprenden biciclo[2,2,1]heptilo, biciclo[3,1,1]heptilo, biciclo[2,2,2]octilo y biciclo[3,2,1]octilo. Ejemplos de radicales tricíclicos son adamantilo y homoadamantilo.

El concepto "alqueno con 2 a 8 átomos de carbono" designa radicales hidrocarburo de cadena lineal y ramificados insaturados, que comprenden 2 a 8 átomos de carbono, y al menos un doble enlace carbono-carbono, como por ejemplo etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo, 1-etil-2-metil-2-propenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5-heptenilo, 6-heptenilo, 1-metil-1-hexenilo, 1-metil-2-hexenilo, 1-metil-3-hexenilo, 1-metil-4-hexenilo, 1-metil-5-hexenilo, 1-metil-6-hexenilo, 2-metil-1-hexenilo, 2-metil-2-hexenilo, 2-metil-3-hexenilo, 2-metil-4-hexenilo, 2-metil-5-hexenilo, 3-metil-1-hexenilo, 3-metil-2-hexenilo, 3-metil-3-hexenilo, 3-metil-4-hexenilo, 3-metil-5-hexenilo, 4-metil-1-hexenilo, 4-metil-2-hexenilo, 4-metil-3-hexenilo, 4-metil-4-hexenilo, 4-metil-5-hexenilo, 5-metil-1-hexenilo, 5-metil-2-hexenilo, 5-metil-3-hexenilo, 5-metil-4-hexenilo, 5-metil-5-hexenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 3-octenilo, 4-octenilo, 5-octenilo, 6-octenilo, 7-octenilo, 1-metil-1-heptenilo, 1-metil-2-heptenilo, 1-metil-3-heptenilo, 1-metil-4-heptenilo, 1-metil-5-heptenilo, 1-metil-6-heptenilo, 2-metil-1-heptenilo, 2-metil-2-heptenilo, 2-metil-3-heptenilo, 2-metil-4-heptenilo, 2-metil-5-heptenilo, 2-metil-6-heptenilo, 3-metil-1-heptenilo, 3-metil-2-heptenilo, 3-metil-3-heptenilo, 3-metil-4-heptenilo, 3-metil-5-heptenilo, 3-metil-6-heptenilo, 4-metil-1-heptenilo, 4-metil-2-heptenilo, 4-metil-3-heptenilo, 4-metil-4-heptenilo, 4-metil-5-heptenilo, 4-metil-6-heptenilo, 5-metil-1-heptenilo, 5-metil-2-heptenilo, 5-metil-3-heptenilo, 5-metil-4-heptenilo, 5-metil-5-heptenilo, 5-metil-6-heptenilo, 6-metil-1-heptenilo, 6-metil-2-heptenilo, 6-metil-3-heptenilo, 6-metil-4-heptenilo, 6-metil-5-heptenilo, 6-metil-6-heptenilo, y sus isómeros.

El concepto "alcoxi con 1 a 8 átomos de carbono" designa grupos alquilo de cadena lineal o ramificados saturados, que comprenden 1 a 8 átomos de carbono, que están unidos a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos comprenden alcoxi con 1 a 6 átomos de carbono, como por ejemplo metoxi, etoxi,  $\text{OCH}_2\text{-C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ , n-butoxi,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{-C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{OCH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ , n-pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, n-hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi, n-heptiloxi, 1-metilhexiloxi, 2-metilhexiloxi, 3-metilhexiloxi, 4-metilhexiloxi, 5-metilhexiloxi, 1,1-dimetilpentiloxi, 1,2-dimetilpentiloxi, 1,3-dimetilpentiloxi, 1,4-dimetilpentiloxi, 2,2-dimetilpentiloxi, 2,3-dimetilpentiloxi, 2,4-dimetilpentiloxi, 3,3-dimetilpentiloxi, 3,4-dimetilpentiloxi, 4,4-dimetilpentiloxi, 1,1,2-trimetilbutiloxi, 1,1,3-trimetilbutiloxi, 1,2,2-trimetilbutiloxi, 1,2,3-trimetilbutiloxi, 1,3,3-trimetilbutiloxi, 2,2,3-trimetilbutiloxi, 2,3,3-trimetilbutiloxi, 3,3,3-trimetilbutiloxi, n-octiloxi, 1-metilheptiloxi, 2-metilheptiloxi, 3-metilheptiloxi, 4-metilheptiloxi, 5-metilheptiloxi, 6-metilheptiloxi, 1,1-dimetilhexiloxi, 1,2-dimetilhexiloxi, 1,3-dimetilhexiloxi, 1,4-dimetilhexiloxi, 1,5-dimetilhexiloxi, 2,2-dimetilhexiloxi, 2,3-dimetilhexiloxi, 2,4-dimetilhexiloxi, 2,5-dimetilhexiloxi, 3,3-dimetilhexiloxi, 3,4-dimetilhexiloxi, 3,5-dimetilhexiloxi, 4,4-dimetilhexiloxi, 4,5-dimetilhexiloxi, 5,5-dimetilhexiloxi y sus isómeros. Alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono comprende, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletoxi.

El concepto "alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono" designa radicales alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, estando unido un átomo de carbono a un radical alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos a tal efecto  $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{-OC}_2\text{H}_5$ , n-propoximetilo,  $\text{CH}_2\text{-OCH}(\text{CH}_3)_2$ , n-butoximetilo, (1-metilpropoxi)metilo, (2-metilpropoxi)metilo,  $\text{CH}_2\text{-OC}(\text{CH}_3)_2$ , 2-(metoxi)etilo, 2-(etoxi)etilo, 2-(n-propoxi)etilo, 2-(1-metiletoxi)etilo, 2-(n-butoxi)etilo, 2-(1-metilpropoxi)etilo, 2-(2-metilpropoxi)etilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)etilo, 2-(metoxi)propilo, 2-(etoxi)propilo, 2-(n-propoxi)propilo, 2-(1-metiletoxi)propilo, 2-(n-butoxi)propilo, 2-(1-metilpropoxi)propilo, 2-(2-metilpropoxi)propilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 3-(metoxi)propilo, 3-(etoxi)propilo, 3-(n-propoxi)propilo, 3-(1-metiletoxi)propilo, 3-(n-butoxi)propilo, 3-(1-metilpropoxi)propilo, 3-(2-metilpropoxi)propilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 2-(metoxi)butilo, 2-(etoxi)butilo, 2-(n-propoxi)butilo, 2-(1-metiletoxi)butilo, 2-(n-butoxi)butilo, 2-(1-metilpropoxi)butilo, 2-(2-metilpropoxi)butilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 3-(metoxi)butilo, 3-(etoxi)butilo, 3-(n-propoxi)butilo, 3-(1-metiletoxi)butilo, 3-(n-butoxi)butilo, 3-(1-metilpropoxi)butilo, 3-(2-metilpropoxi)butilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 4-(metoxi)butilo, 4-(etoxi)butilo, 4-(n-propoxi)butilo, 4-(1-metiletoxi)butilo, 4-(n-butoxi)butilo, 4-(1-metilpropoxi)butilo, 4-(2-metilpropoxi)butilo o 4-(1,1-dimetiletoxi)butilo.

El concepto "heterociclo N-enlazado de 5 o 6 eslabones" designa grupos nitrogenados cíclicos con 5 o 6 átomos de carbono, que están unidos a la parte restante de compuesto a través de un átomo de anillo de nitrógeno, presentando el anillo, además del átomo de anillo de nitrógeno a través del cual está enlazado, en caso dado 1 o 2 heteroátomos adicionales como átomos de anillo, que son seleccionados entre N, O y S, y no estando substituido el anillo, o presentando 1, 2 o 3 substituyentes seleccionados entre halógeno, CN, nitro, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi halogenado con 1 a 4 átomos de carbono.

Son ejemplos de heterociclos N-enlazados pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, que están unidos al compuesto restante respectivamente a través de un átomo de nitrógeno de anillo, y no están substituidos, o presentan 1, 2 o 3 substituyentes seleccionados entre halógeno, CN, nitro, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi halogenado con 1 a 4 átomos de carbono.

Respecto al procedimiento según la invención, al menos uno de los restos  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^5$  o  $R^6$  presenta preferentemente uno de los significados dados a continuación. De modo especialmente preferente, todos los restos citados presentan uno de los significados dados a continuación.

$R^{1a}$  representa preferentemente alquilo con 1 a 8 átomos de carbono o cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono.

Según la invención,  $R^4$  en los compuestos de la fórmula (IV), y por consiguiente en los productos de reacción (II) obtenidos a partir de los mismos, representa halógeno,  $-OR^{4a}$ ,  $-SR^{4a}$  u  $-O-SO_2-R^{4a}$ , donde  $R^{4a}$  posee uno de los significados dados anteriormente. De modo especialmente preferente,  $R^4$  representa  $-OR^{4a}$ , donde  $R^{4a}$  posee uno de los significados dados anteriormente.

$R^{4a}$  en los compuestos de la fórmula (IV), y por consiguiente en los productos de reacción (II) obtenidos a partir de los mismos, representa preferentemente hidrógeno, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a 4 átomos de carbono o fenilo, que no está substituido o presenta 1 o 2 substituyentes seleccionados entre halógeno, nitro, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono y alquilo halogenado con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono;

Preferentemente,  $R^5$  y  $R^6$  representan metilo o etilo, o junto con el átomo de nitrógeno piperidin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo.

En la reacción de un producto de reacción (II) con un compuesto de hidrazina de la fórmula  $R^2HN-NH_2$  en el paso B) del procedimiento según la invención se procede generalmente de modo que se dispone el producto de reacción (II), en caso dado en un disolvente apropiado o como mezcla de reacción que contiene el producto de reacción (II), y se añade el compuesto de hidrazina, en caso dado en un disolvente apropiado.

Alternativamente se puede disponer el compuesto de hidrazina, en caso dado en un disolvente apropiado, y añadir el producto de reacción (II), en caso dado en un disolvente apropiado o como mezcla de reacción que contiene el producto de reacción (II).

Habitualmente, en el paso B) del procedimiento según la invención se empleará el compuesto de hidrazina de la fórmula  $R^2HN-NH_2$  en una cantidad de 0,5 a 3 moles, preferentemente 0,7 a 1,5 moles, y de modo especialmente preferente 0,9 a 1,2 moles, referido a un mol de producto de reacción (II), o bien a un mol de compuestos de la fórmula (III) o (IV) empelados para su obtención.

La reacción del producto de reacción (II) con un compuesto de hidrazina de la fórmula  $R^2HN-NH_2$  se lleva a cabo preferentemente a temperaturas de  $-80$  a  $30^\circ\text{C}$ , y en especial a temperaturas de  $-50$  a  $10^\circ\text{C}$ .

Los compuestos de hidrazina de la fórmula  $R^2HN-NH_2$  se pueden emplear en forma pura, o en forma de sus solvatos, por ejemplo en forma de sus hidratos, en el paso B) del procedimiento según la invención.

Los compuestos de hidrazina de la fórmula  $R^2HN-NH_2$  o su solvato se emplean preferentemente como disolución en un disolvente apropiado en el paso B). Preferentemente se empleará una disolución de compuesto de hidrazina en el disolvente empleado para la reacción. Disolventes apropiados son los citados a continuación:

agua, bases acuosas, como hidróxido sódico o hidróxido potásico, o disolventes orgánicos, en especial éteres, como dietiléter, diisopropiléter, metil-terc-butiléter, tetrahidrofurano, dioxano o anisol, nitrilos, como acetonitrilo o propionitrilo, cetonas, como acetona, metiletilcetona, dietilcetona o metil-terc-butilcetona, alcoholes, como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona (NMP), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), dimetilacetamida, dimetiletilenurea, dimetilpropilenurea (DMPU) o tetrametilurea, o mezclas de los disolventes citados anteriormente.

Disolventes preferentes son agua, alcoholes con 1 a 4 átomos de carbono, bases acuosas o mezclas de estos disolventes.

Compuestos de hidrazina apropiados de la fórmula  $R^2HN-NH_2$  son en especial hidrazina, o bien hidrato de hidrazina, metilhidrazina, etilhidrazina, fenilhidrazina, clorofenilhidrazina, bromofenilhidrazina, nitrofenilhidrazina, dinitrofenilhidrazina, tolihidrazina, bencilhidrazina o nitrobencilhidrazina. En el procedimiento según la invención se emplea de modo especialmente preferente metilhidrazina como compuestos de hidrazina de la fórmula  $R^2HN-NH_2$ .

La reacción de un compuesto de la fórmula (III) en el paso A) del procedimiento según la invención se puede efectuar, a modo de ejemplo, con un ácido de Broensted. Ácidos de Broensted apropiados son, a modo de ejemplo, HF, HCl, HBr,  $H_2SO_4$ , ácidos sulfónicos, como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluormetanosulfónico, o ácido tetrafluoretanosulfónico, o ácidos carboxílicos fluorados, como ácido trifluoracético.

En el paso A) del procedimiento según la invención, en la reacción de un compuesto de la fórmula (II) con un ácido se procede de modo que se dispone el compuesto de la fórmula (III), en caso dado en un disolventes apropiado, o como mezcla de reacción que contiene el compuesto de la fórmula (III), y se añade el ácido, en caso dado en un disolvente apropiado.

Habitualmente, en el paso A) del procedimiento según la invención se empleará el ácido en una cantidad de 0,01 a 4 moles, preferentemente 0,5 a 3 moles, de modo especialmente preferente 0,8 a 2,5 moles, y de modo muy especialmente preferente 0,9 a 2,2 moles, referido a un mol de compuesto de la fórmula (III).

La reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un ácido se lleva a cabo preferentemente a temperaturas de -80 a 100°C, y en especial a temperaturas de -10 a 30°C.

No obstante, el compuesto de la fórmula (III) en el paso A) del procedimiento según la invención se hará reaccionar preferentemente con un ácido de Lewis.

La reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un ácido de Lewis bajo abstracción de un anión fluoruro es conocida en sí, y se describe, a modo de ejemplo, en Journal of the Chemical Society, Chemical Communications 1975, 956.

Habitualmente, en la reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un ácido de Lewis en el paso A) del procedimiento según la invención se procede de modo que se dispone el compuesto de la fórmula (III), en caso dado en un disolvente apropiado o como mezcla de reacción que contiene el compuesto de la fórmula (III), y se añade el ácido de Lewis, en caso dado en un disolvente apropiado.

Habitualmente, en el paso A) del procedimiento según la invención se empleará el ácido de Lewis en una cantidad de 0,01 a 4 moles, preferentemente 0,5 a 3 moles, de modo especialmente preferente 0,8 a 2,5 moles, y de modo muy especialmente preferente 0,9 a 2,2 moles, referido a un mol de compuesto de la fórmula (III).

La reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un ácido de Lewis se lleva a cabo preferentemente a temperaturas de -80 a 100°C, y en especial a temperaturas de -10 a 30°C.

Los ácidos de Lewis se pueden emplear en el paso A) del procedimiento según la invención en forma pura o en forma de sus complejos, por ejemplo en forma de sus eteratos. Ácidos de Lewis apropiados son, a modo de ejemplo, compuestos de las fórmulas  $LiX$ ,  $MgX_2$ ,  $CaX_2$ ,  $BX_3$ ,  $R^{LS}-BX_2$ ,  $(R^{LS})_2BX$ ,  $(R^{LS})_3B$ ,  $AlX_3$ ,  $R^{LS}-AlX_2$ ,  $(R^{LS})_2AlX$ ,  $(R^{LS})_3Al$ ,  $ScX_3$ ,  $TiX_4$ ,  $R^{LS}OTiX_3$ ,  $(R^{LS}O)_2TiX_2$ ,  $(R^{LS}O)_3TiX$ ,  $(R^{LS}O)_4Ti$ ,  $ZrX_4$ ,  $FeX_3$ ,  $NiX_2$ ,  $CuX$ ,  $CuX_2$ ,  $ZnX_2$ ,  $SiX_4$ ,  $R^{LS}OSiX_3$ ,  $(R^{LS}O)_2SiX_2$ ,  $(R^{LS}O)_3SiX$ ,  $SnX_4$ ,  $GeX_4$ ,  $PX_5$ ,  $AsX_5$ ,  $SbX_5$ ,  $BiX_3$ , donde X representa halógeno, CN, sulfonato de trifluorometilo u OH, y  $R^{LS}$  representa alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o mezclas de los ácidos de Lewis citados anteriormente. X representa preferentemente F, Cl o sulfonato de trifluorometilo.  $R^{LS}$  representa preferentemente metilo (Me), etilo o isopropilo. Ácidos de Lewis preferentes son  $MgF_2$ ,  $MgCl_2$ ,  $CaCl_2$ ,  $BF_3$ ,  $B(OH)_3$ ,  $AlCl_3$ ,  $MeAlCl_2$ ,  $Me_2AlCl$ ,  $SiCl_4$ ,  $Me_3SiCl$ ,  $TiCl_4$  y  $ZnCl_2$ . Un ácido de Lewis especialmente preferentes es  $BF_3$ . Ejemplos de complejos preferentes son  $BF_3$ -dietileterato,  $BF_3$ -dimetileterato,  $BF_3$ -tetrahidrofuranato, o complejos  $BF_3$ -amina, como el complejo  $BF_3$ -piridina.

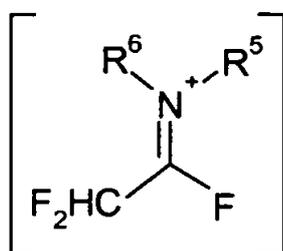
Preferentemente se emplea el ácido de Lewis o su solvato en el paso A) del procedimiento según la invención como disolución en un disolvente inerte apropiado. Preferentemente se emplea una disolución de ácido de Lewis en el disolvente empleado para la reacción. Disolventes preferentes son los citados a continuación.

Disolventes apropiados para el paso A) del procedimiento según la invención son generalmente disolventes apróticos. Son ejemplos hidrocarburos aromáticos, como tolueno, o-xileno, m-xileno o p-xileno, hidrocarburos halogenados, como cloruro de metileno, cloroformo o clorobenceno, éteres, como dietiléter, diisopropiléter, metil-

5 terc-butiléter, ciclopentilmetiléter, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano o anisol, nitrilos, como acetonitrilo o propionitrilo, cetonas, como acetona, metiletilcetona, dietilcetona o metil-terc-butilcetona, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N-metilpirrolidona (NMP), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), dimetilacetamida, dimetiletilenurea, dimetilpropilenurea (DMPU) o tetrametilurea, o mezclas de los disolventes citados anteriormente. Disolventes preferentes son éteres, en especial dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano, así como sus mezclas.

10 El paso A) del procedimiento según la invención se lleva a cabo preferentemente en ausencia sensible de agua, es decir, en un disolvente orgánico anhidro. En este caso y a continuación, "anhidro" significa que el disolvente presenta un contenido en agua de un máximo de 500 ppm, y en especial de un máximo de 100 ppm. Además puede ser ventajoso llevar a cabo el paso A) del procedimiento según la invención bajo atmósfera de gas de protección, a modo de ejemplo bajo atmósfera de nitrógeno, para la exclusión de agua.

Se supone que en la reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un ácido, en el paso A) del procedimiento según la invención mediante abstracción de un anión fluoruro, se forma un ion iminio de la fórmula general



15 Este producto de reacción reactivo se emplea preferentemente sin aislamiento previo en el siguiente paso de reacción.

Por lo tanto, en una forma preferente de ejecución del procedimiento según la invención, la mezcla de reacción obtenida conforme al procedimiento según la invención en la reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un ácido, que contiene un producto de reacción reactivo, se lleva a cabo sin aislamiento previo con un compuesto de la fórmula (IV).

20 Habitualmente se dispondrá el producto obtenido en la reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un ácido, en caso dado como mezcla de reacción, y se añadirá el compuesto de la fórmula (IV), en caso dado en un disolvente apropiado.

25 Habitualmente, en el paso A) del procedimiento según la invención se empleará el compuesto de la fórmula (IV) en una cantidad de 0,5 a 3 moles, preferentemente 0,7 a 2 moles, y de modo especialmente preferente 0,8 a 1,2 moles, referido a un mol de producto de reacción (II), o referido a un mol de compuesto de la fórmula (III) empleado. Respecto al rendimiento total del procedimiento según la invención se ha mostrado especialmente ventajoso emplear el compuesto de la fórmula (IV) en defecto respecto al compuesto de la fórmula (III), es decir, menos que 1 mol de compuesto de la fórmula (IV), referido a un mol de compuesto (III).

30 La reacción del producto, obtenido mediante reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un ácido, con un compuesto de la fórmula (IV) en el paso A) del procedimiento según la invención se lleva a cabo preferentemente a temperaturas de -10 a 100°C, y en especial a temperaturas de 0 a 40°C.

35 En especial son apropiados compuestos de la fórmula (IV), en los que R<sup>1</sup> representa un resto saponificable CN o C(=O)-OR<sup>1a</sup>, y en especial un resto C(=O)-OR<sup>1a</sup>, donde R<sup>1a</sup> presenta uno de los significados dados anteriormente. Del mismo modo son apropiados compuestos de la fórmula (IV), donde R<sup>1</sup> representa un resto inerte, por ejemplo hidrógeno, alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, o fenilo, en caso dado substituido, y en especial hidrógeno.

En una forma especial de ejecución del procedimiento según la invención, la reacción se lleva a cabo con un compuesto de la fórmula (IV) sin adición de una base diferente al compuesto de la fórmula (III), o bien su producto de reacción.

40 En otra forma especial de ejecución del procedimiento según la invención, la reacción con un compuesto de la fórmula (IV) se lleva a cabo adicionalmente en presencia de una base apropiada. Preferentemente, la adición de la base se efectúa en este caso antes de o simultáneamente con la adición de compuesto de la fórmula (IV).

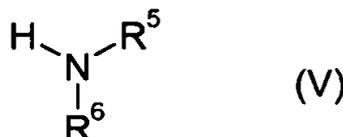
5 Como bases empleadas adicionalmente en el paso A) del procedimiento según la invención son apropiadas bases orgánicas en general. Bases apropiadas son en especial aminas terciarias, a modo de ejemplo tri(alquilo con 1 a 6 átomos de carbono)aminas, como trimetilamina, trietilamina o di-isopropiletilamina, aminas cíclicas, como N-metilpirrolidona, aminas aromáticas, como piridina, 2,4,6-trimetilpiridina (colidina), 2,6-dimetilpiridina (lutidina), 2-metilpiridina (2-picolina), 3-metilpiridina (3-picolina) o 4-dimetilaminopiridina, así como aminas bicíclicas, como 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo[4,3,0]-non-5-enos. Preferentemente se emplean aminas aromáticas, de modo especialmente preferente piridina, picolina, lutidina o colidina.

10 Las bases se emplean en general en una cantidad de 0,9 a 2 moles, referido a 1 mol de compuestos de la fórmula (III), preferentemente en una cantidad de 0,95 a 1,5 moles, referido a 1 mol de compuestos de la fórmula (III). No obstante, en principio también se pueden emplear en un exceso mayor.

15 Ventajosamente se puede emplear la mezcla de reacción obtenida en el paso A) del procedimiento según la invención, que contiene un producto de reacción (II), sin elaboración previa en el paso B) del procedimiento. Por consiguiente, en una forma especial de ejecución del procedimiento según la invención, el producto de reacción (II) obtenido en el paso A) del procedimiento según la invención se hace reaccionar con el compuesto de hidrazina de la fórmula  $H_2N-NHR^2$ .

En una forma preferente de ejecución del procedimiento según la invención, el producto obtenido mediante reacción de un compuesto de la fórmula (III) con un ácido, así como el producto de reacción (II) obtenido a partir del mismo mediante reacción con un compuesto de la fórmula (IV), se emplea sin aislamiento previo en el procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula (I).

20 Compuestos de la fórmula (III) se pueden obtener, a modo de ejemplo, mediante reacción de una amina secundaria de la fórmula (V)



donde  $R^5$  y  $R^6$  poseen uno de los significados dados anteriormente, con tetrafluoretileno bajo obtención de un compuesto de la fórmula (III).

25 La reacción de 1,1,2,2-tetrafluoretileno con aminas secundarias es conocida en sí, y se describe, a modo de ejemplo, en J. Fluorine Chem. 2001, 109, páginas 25-31 o J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 5116.

30 Habitualmente, en la reacción de 1,1,2,2-tetrafluoretileno con una amina secundaria se procederá de modo que se dispone la amina secundaria y se añade 1,1,2,2-tetrafluoretileno. La reacción se lleva a cabo preferentemente en substancia, es decir, sin adición de un disolvente. En la obtención de compuesto de la fórmula (III) y en el empleo subsiguiente se deben adoptar medidas apropiadas para la protección ante la descomposición del compuesto de la fórmula (III) debida al agua.

Habitualmente, en la reacción de 1,1,2,2-tetrafluoretileno con una amina secundaria se empleará 1,1,2,2-tetrafluoretileno en una cantidad de 0,5 a 2 moles, preferentemente 0,8 a 1,2 moles, y de modo especialmente preferente 0,9 a 1,1 moles, referido a un mol de la amina secundaria empleada.

35 La reacción de 1,1,2,2-tetrafluoretileno con una amina secundaria se lleva a cabo preferentemente a temperaturas de -20 a 60°C, y en especial a temperaturas de -10 a 30°C.

Aminas secundarias preferentes para la reacción con 1,1,2,2-tetrafluoretileno son, a modo de ejemplo, di-(alquilo con 1 a 4 átomos de carbono)aminas, como dimetilamina, dietilamina o diisopropanolamina.

40 La mezcla de reacción obtenida en la reacción de la amina secundaria con 1,1,2,2-tetrafluoretileno, que contiene los compuestos de la fórmula (III), se emplea en el paso A) del procedimiento según la invención ventajosamente sin elaboración previa. Por consiguiente, en una forma preferente de ejecución del procedimiento según la invención se hacen reaccionar con un ácido los compuestos de la fórmula (III) sin aislamiento previo.

En una forma especial de ejecución del procedimiento según la invención, los restos  $R^1$  se pueden seleccionar entre grupos que son transformables en un grupo carboxilo mediante hidrólisis. Estos restos  $R^1$  hidrolizables se designan

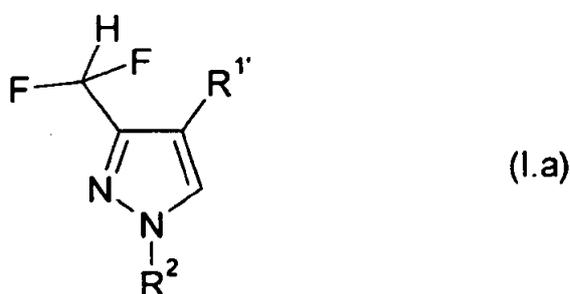
restos  $R^{1'}$  a continuación. Los restos  $R^{1'}$  son seleccionados entre CN,  $-C(=O)-OR^{1aa}$ ,  $-C(=O)-NR^{1bb}R^{1cc}$ ,  $-C(=O)-SR^{1dd}$  y  $-C(=O)-SR^{1ee}$ , poseyendo  $R^{1aa}$ ,  $R^{1bb}$ ,  $R^{1cc}$ ,  $R^{1dd}$  y  $R^{1ee}$  uno de los significados dados para los correspondientes restos  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^{1d}$  y  $R^{1e}$ .

5 Compuestos de la fórmula (I), donde  $R^{1'}$  representa un resto hidrolizable, es decir,  $R^{1'}$  posee uno de los significados dados para  $R^{1'}$ , se pueden transformar mediante hidrólisis en los correspondientes ácidos 3-difluorometilpirazol-4-carboxílicos.

Por consiguiente, otro objeto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula (VI), como se definen anteriormente,

que comprende

10 i) la obtención de un compuesto de la fórmula (I.a) según uno de los procedimientos según la invención, descritos para la obtención de compuestos de la fórmula (I)



donde

15  $R^{1'}$  representa CN o  $-C(=O)-OR^{1aa}$ , representando  $R^{1aa}$  alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi con 3 a 8 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alqueno con 2 a 8 átomos de carbono, bencilo o fenilo, no estando substituido el grupo fenilo en bencilo y fenilo respectivamente, o presentando el mismo 1, 2 o 3 substituyentes seleccionados independientemente entre sí a partir de halógeno, CN, nitro, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi halogenado con 1 a 4 átomos de carbono, y

$R^2$  posee uno de los significados dados previamente; y

ii) la hidrólisis de un compuesto de la fórmula (I.a) bajo obtención de un compuesto de la fórmula (VI).

25 La hidrólisis se puede llevar a cabo en medio ácido, básico, o de otro modo. El compuesto de la fórmula (I) se puede emplear como tal, es decir, tras aislamiento. No obstante, también es posible emplear para hidrólisis, sin purificación adicional, la mezcla de reacción obtenida en el paso B) del procedimiento según la invención para la obtención de compuestos de la fórmula (I), en caso dado tras separación de componentes volátiles, como disolventes.

30 Para la hidrólisis básica del compuesto de la fórmula (I) se trata habitualmente el compuesto de la fórmula (I) con un hidróxido metálico alcalino, como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio, preferentemente con una disolución acuosa de un hidróxido metálico alcalino, especialmente con hidróxido sódico o hidróxido potásico, hasta hidrólisis completa del éster. Del mismo modo son preferentes disoluciones de hidróxido metálico alcalino en alcoholes con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente en metanol.

35 En la hidrólisis básica, la proporción molar de compuesto de la fórmula (I) respecto a la base se sitúa habitualmente en el intervalo de 1 : 0,8 a 1 : 10, y en especial es aproximadamente equimolar (es decir, se sitúa en el intervalo de 0,9 : 1 a 1,2 : 1), pero también puede ser ventajoso un mayor exceso de base, por ejemplo hasta 5 moles de base por mol de compuesto de la fórmula (I).

40 La hidrólisis básica se efectúa habitualmente en un diluyente, o bien disolvente. Diluyentes, o bien disolventes apropiados son, además de agua, también disolventes orgánicos que son estables frente a álcalis, así como sus mezclas con agua. Son ejemplos de disolventes orgánicos estables en álcali en especial los alcoholes con 1 a 4 átomos de carbono citados anteriormente, así como los éteres acíclicos y cíclicos citados anteriormente. La hidrólisis

se lleva a cabo preferentemente en fase acuosa, es decir, en agua o una mezcla de agua con uno de los disolventes orgánicos citados anteriormente, no sobrepasando típicamente el contenido en disolvente orgánico en la fase acuosa generalmente un 30 % en volumen, referido a la cantidad total de agua y disolvente orgánico.

5 La hidrólisis básica se lleva a cabo preferentemente a temperaturas de 0 a 80°C, de modo especialmente preferente a 10 hasta 60°C. Por regla general, el límite de temperatura superior es el punto de ebullición del disolvente empleado en el caso de control de reacción sin presión. En este caso, el tiempo de reacción es dependiente de la temperatura de reacción, la concentración y la estabilidad del respectivo enlace tipo éster. En general se seleccionan las condiciones de reacción de modo que el tiempo de reacción se sitúa en el intervalo de 1 a 12 horas, en especial en el intervalo de 2 a 8 horas.

10 La hidrólisis ácida de un compuesto de la fórmula (I) se puede llevar a cabo en analogía a hidrólisis de éster conocidas, es decir, en presencia de cantidades catalíticas o estequiométricas de un ácido y agua (véase, por ejemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 2ª ed., 334-338, McGraw-Hill, 1977, y literatura citada en la misma). Frecuentemente se lleva a cabo la reacción en una mezcla de agua y un disolvente aprótico orgánico, a modo de ejemplo un éter. Son ejemplos de ácidos apropiados hidrácidos halogenados, ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos orgánicos, como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, así como resinas ácidas de intercambio iónico, y similares.

Catalizadores de hidrólisis apropiados son además yoduros metálicos alcalinos, como yoduro de litio, yoduro sódico o yoduro potásico, trimetilyodosilano, o mezclas de trimetilclorosilano con yoduros metálicos alcalinos.

20 El aislamiento del compuesto de la fórmula (VI) se efectúa mediante procedimientos de separación habituales, como por ejemplo precipitación mediante ajuste del valor de pH o mediante extracción.

En una forma preferente de ejecución del procedimiento para la obtención de un compuesto de la fórmula (VI), el compuesto de la fórmula (I.a) obtenido en el paso B) del procedimiento según la invención se emplea para la obtención de un compuesto de la fórmula (I) sin aislamiento previo en el paso ii) del procedimiento según la invención.

25 R<sup>1aa</sup> representa preferentemente alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, como metilo o etilo.

Respecto al resto R<sup>2</sup> preferente es válido de modo correspondiente lo dicho previamente en el ámbito del procedimiento según la invención para la obtención de compuestos de la fórmula (I).

30 Los compuestos de la fórmula (VI) obtenidos son apropiados ventajosamente para la obtención de una pluralidad de productos activos farmacéuticos y fitosanitarios, a modo de ejemplo para la obtención de 3-difluormetilpirazol-4-carboxamidas, como se describen, entre otras, en la EP 0589301, la WO 03/074491, la WO 05123690 o la WO 06/087343.

35 Métodos apropiados para la obtención de carboxamidas mediante reacción de ácidos carboxílicos y sus derivados con aminas son conocidos por el especialista, por ejemplo por el estado de la técnica citado al inicio, así como por J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 2ª edición, 382 y siguientes, McGraw-Hill, 1977 y *Organikum*, edición 21 Wiley-VCH, Weinheim 2001, páginas 481-484, y literatura citada en la misma.

Son ejemplos de 3-difluormetilpirazol-4-carboxamidas, sus compuestos de partida de las fórmulas (I), o bien (VI), se pueden obtener mediante los procedimientos descritos previamente según la invención:

N-(2-biciclopropil-2-il-fenil)-3-difluormetil-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,

N-(3',4',5'-trifluorbifenil-2-il)-3-difluormetil-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,

40 N-(2',4',5'-trifluorbifenil-2-il)-3-difluormetil-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,

45 N-(3',4'-dicloro-3-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-difluormetil-1H-pirazol-4-il-carboxamida, N-(3',4'-difluor-3-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-difluormetil-1H-pirazol-4-il-carboxamida, N-(3'-cloro-4'-fluor-3-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-difluormetil-1H-pirazol-4-il-carboxamida, N-(3',4'-dicloro-4-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-difluormetil-1H-pirazol-4-il-carboxamida, N-(3',4'-difluor-4-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-difluormetil-1H-pirazol-4-il-carboxamida, N-(3'-cloro-4'-fluor-4-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-difluormetil-1H-pirazol-4-il-carboxamida, N-(3',4'-dicloro-5-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-difluormetil-1H-pirazol-4-il-carboxamida, N-(3',4'-difluor-5-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-difluormetil-1H-pirazol-4-il-carboxamida, N-(3'-cloro-4'-fluor-5-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-difluormetil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,

N-[2-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxi)fenil]-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il-carboxamida, N-[4'-(trifluorometil-tio)-bifenil-2-il]-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il-carboxamida, 3-(difluorometil)-1-metil-N-[1,2,3,4-tetrahidro-9-(1-metiletil)-1,4-metanonaftalin-5-il]-1H-pirazol-4-il-carboxamida, N-(3'-cloro-5-fluorbifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida, N-(4'-cloro-5-fluorbifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,

N-(4'-clorobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,

N-(4'-bromobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,

N-(4'-yodobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,

N-(3',5'-difluorbifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,

N-(2-cloro-4-fluor-fenil)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,

N-(2-bromo-4-fluor-fenil)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida, y

N-(2-yodo-4-fluor-fenil)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida.

A continuación se explica la obtención de derivados de pirazol substituidos con difluorometilo por medio de ejemplos.

**Ejemplo 1: obtención de 3-difluorometil-1,4-dimetilpirazol a partir de 1,1,2,2-tetrafluoretilidimetilamina y etilprop-1-eniléter**

A una disolución de 1,1,2,2-tetrafluoretilidimetilamina (3,2 g, 22 mmoles) en dietiléter (10 ml) y dioxano (10 ml) se goteó bajo atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 0 a 5°C una disolución de BF<sub>3</sub>-eterato (49 % de BF<sub>3</sub>, 5,6 ml, 44 mmoles). Una vez concluida la adición se agitó la mezcla de reacción 5 minutos. A continuación se gotearon sucesivamente a la mezcla de reacción piridina (1,7 g, 22 mmoles) y una disolución de etilprop-1-eniléter (1,7 g, 20 mmoles) en dioxano (2 ml) a una temperatura de 0 a 5°C. Después de agitación de 6 horas a temperatura ambiente se añadió la mezcla de reacción a una temperatura de 0 a 5°C a una mezcla de hidróxido sódico (4,4 g, 110 mmoles) y metilhidrazina (1,4 g, 30 mmoles) en agua (75 ml), y a continuación se agitó 3 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió agua (50 ml) y se extrajo con metil-terc-butiléter. Las fases orgánicas obtenidas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se liberaron de disolvente bajo presión reducida. Se obtuvo 3-difluorometil-1,4-dimetilpirazol en un rendimiento de un 25 %.

**Ejemplo 2: obtención de ácido 3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico a partir de 1,1,2,2-tetrafluoretilidimetilamina y 3-etoxiacrilato de etilo**

A una disolución de 1,1,2,2-tetrafluoretilidimetilamina (3,2 g, 22 mmoles) en dietiléter (10 ml) y dioxano (10 ml) se goteó bajo atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 0 a 5°C una disolución de BF<sub>3</sub>-eterato (49 % de BF<sub>3</sub>, 5,6 ml, 44 mmoles). Una vez concluida la adición se agitó la mezcla de reacción 5 minutos. A continuación se gotearon sucesivamente a la mezcla de reacción piridina (1,7 g, 22 mmoles) y una disolución de 3-etoxiacrilato de etilo (2,9 g, 20 mmoles) en dioxano (2 ml) a una temperatura de 0 a 5°C. Después de agitación de 6 horas se añadió la mezcla de reacción a una temperatura de 0 a 5°C a una mezcla de hidróxido sódico (4,4 g, 110 mmoles) y metilhidrazina (1,4 g, 30 mmoles) en agua (75 ml), y a continuación se agitó 1 h a temperatura ambiente. A continuación se calentó la mezcla de reacción a 60°C y se agitó 0,5 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se liberó de componentes volátiles. El residuo obtenido se absorbió en agua (50 ml), se lavó con acetato de etilo y a continuación se llevó a un valor de pH de 2 con ácido clorhídrico concentrado. El producto sólido precipitado en este caso se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó en vacío a una temperatura de 50°C. Se obtuvo ácido 3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico en un rendimiento de un 50 %.

**Ejemplo 3: obtención de ácido 3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico a partir de 1,1,2,2-tetrafluoretilidimetilamina y 3-metoxiacrilato de metilo**

A una disolución de 1,1,2,2-tetrafluoretilidimetilamina (30 g, 207 mmoles) en dietiléter (90 ml) y dioxano (90 ml) se goteó bajo atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 0 a 5°C una disolución de BF<sub>3</sub>-eterato (49 % de BF<sub>3</sub>, 59,6 ml, 420 mmoles). Una vez concluida la adición se agitó la mezcla de reacción 5 minutos. A continuación se gotearon sucesivamente a la mezcla de reacción piridina (15,9 g, 201 mmoles) y 3-metoxiacrilato de metilo (22,3 g, 186 mmoles) a una temperatura de 0 a 5°C. Después de agitación de 6 horas se formó un producto sólido grasiento, del que se decantó y desechó la disolución sobrante. El producto sólido se añadió después a una mezcla de hidróxido sódico (41,4 g, 1,035 moles) y metilhidrazina (38,6 g de una disolución acuosa al 35 %, 288 mmoles) en agua (665 ml) a una temperatura de 0 a 5°C, y a continuación se agitó 1 h a temperatura ambiente. A continuación se calentó la mezcla de reacción a 60°C y se agitó 0,5 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se liberó de componentes

volátiles. El residuo obtenido se absorbió en agua (50 ml), se lavó con acetato de etilo, y a continuación se llevó a un valor de pH de 2 con ácido clorhídrico concentrado. El producto sólido precipitado a una temperatura de 0°C se aisló mediante filtración, se lavó con una pequeña cantidad de agua helada, y se secó a una temperatura de 40°C bajo presión reducida. Se obtuvo ácido 3-difluormetil-1-metilpirazol-4-carboxílico como mezcla con ácido 5-difluormetil-1-metilpirazol-4-carboxílico con una proporción de 85 : 15 en una cantidad de 10,1 g.

**Ejemplo 4: obtención de ácido 3-difluormetil-1-metilpirazol-4-carboxílico a partir de 1,1,2,2-tetrafluoretildimetilamina y 3-pirrolidin-1-ilacrilato de etilo (no correspondiente a la invención)**

A una disolución de 1,1,2,2-tetrafluoretildimetilamina (3,2 g, 22 mmoles) en dietiléter (10 ml) y dioxano (10 ml) se goteó bajo atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 0 a 5°C una disolución de BF<sub>3</sub>-eterato (49 % de BF<sub>3</sub>, 5,6 ml, 44 mmoles). Una vez concluida la adición se agitó la mezcla de reacción 5 minutos. A continuación se gotearon sucesivamente a la mezcla de reacción piridina (1,7 g, 22 mmoles) y una disolución de 3-(pirrolidin-1-il)acrilato de etilo (2,9 g, 20 mmoles) en dioxano (2 ml) a una temperatura de 0 a 5°C. Después de agitación de 6 horas se añadió la mezcla de reacción a una temperatura de 0 a 5°C a una mezcla de hidróxido sódico (4,4 g, 110 mmoles) y metilhidrazina (1,4 g, 30 mmoles) en agua (75 ml), y a continuación se agitó 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se liberó de componentes volátiles. El residuo obtenido se absorbió en agua (50 ml), se lavó con acetato de etilo, y a continuación se llevó a un valor de pH de 2 con ácido clorhídrico concentrado. La fase acuosa se decantó y se desechó. El residuo mucoso obtenido se absorbió en una mezcla de tetrahidrofurano y metil-terc-butiléter, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se liberó de disolvente bajo presión reducida. Se obtuvo ácido 3-difluormetil-1-metilpirazol-4-carboxílico como mezcla con ácido 5-difluormetil-1-metilpirazol-4-carboxílico con una proporción de 2 : 1 en un rendimiento de un 60 %.

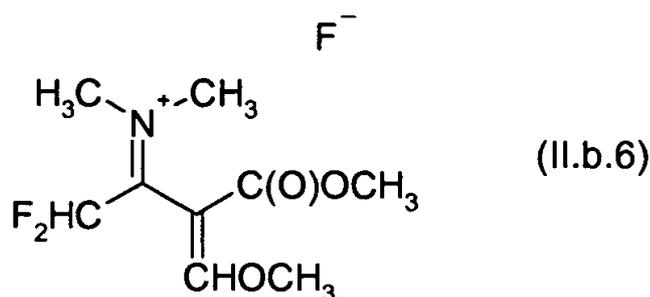
**Ejemplo 5: obtención de 3-difluormetil-1-metilpirazol-4-carboxilato de metilo a partir de 1,1,2,2-tetrafluoretildimetilamina y 3-metoxiacrilato de metilo**

A una disolución de 1,1,2,2-tetrafluoretildimetilamina (al 96 %, 46 g, 305 mmoles) en acetonitrilo (100 ml) se añadió gota a gota a 25°C bajo argón BF<sub>3</sub>-eterato (38,9 g, 274 mmoles). A continuación se goteó bajo condiciones de reflujo (aproximadamente 70°C) en el intervalo de 1 h una disolución de 3-metoxiacrilato de metilo (al 95 %, 33,5 g, 274 mmoles) en acetonitrilo (75 ml) a la mezcla de reacción. Después de 21 h de agitación bajo condiciones de reflujo se enfrió la mezcla de reacción a 25°C. La mezcla de reacción obtenida se goteó a 0 hasta 15°C en el intervalo de 1,5 h en una disolución de metilhidrazina (21 g, 457 mmoles) en acetonitrilo (48 ml). Después de 0,5 h de agitación a 25°C se añadió agua (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo una vez con 150 ml y una vez con 90 ml de cloruro de metileno. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (1 x 200 ml). La fase orgánica obtenida (530 g) contenía según análisis de % de superficie por GC 3-difluormetil-1-metilpirazol-4-carboxilato de metilo y 5-difluormetil-1-metilpirazol-4-carboxilato de metilo en una proporción de 6,8 : 1. Según análisis de HPLC cuantitativo, la fase orgánica contenía un 6,7 % en peso de 3-difluormetil-1-metilpirazol-4-carboxilato de metilo. Esto corresponde a un rendimiento de un 68 % (referido a 3-metoxiacrilato de metilo).

**Ejemplo 6: obtención de ácido 3-difluormetil-1-metilpirazol-4-carboxílico a partir de 1,1,2,2-tetrafluoretildimetilamina y 3-metoxiacrilato de metilo**

Paso A): a una disolución de 1,1,2,2-tetrafluoretildimetilamina (al 96 %, 48,1 g, 318 mmoles) en acetonitrilo (97 g) se añadió gota a gota a 25°C bajo argón BF<sub>3</sub>-eterato (38,4 g, 270 mmoles). A continuación se goteó bajo condiciones de reflujo (aproximadamente 70°C) en el intervalo de 1 h una disolución de 3-metoxiacrilato de metilo (al 95 %, 33,1 g, 271 mmoles) en acetonitrilo (61 ml) a la mezcla de reacción. Después de 17,5 h de agitación bajo condiciones de reflujo se enfrió la mezcla de reacción a 25°C.

Para el control del desarrollo de reacción se extrajeron y se analizaron por medio de espectroscopía NMR muestras de mezcla de reacción durante esta reacción. El catión del compuesto de la fórmula II.b.6 (o bien su aducto de ácido de Lewis)



se identificó por medio de los siguientes desplazamientos en NMR en la mezcla de reacción:

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, acetonitrilo):  $\delta = 7,8$  (s, 1H), 6,7 (t, 1 H;  $^1J_{\text{HF}}$  50 Hz), 3,96 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,47 ppm (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz, acetonitrilo):  $\delta = 47, 50, 53, 100, 110, 164, 172$  (=CH-OCH<sub>3</sub>), 172 ppm (-C=N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);  $^{15}\text{N-NMR}$  (500 MHz, acetonitrilo, patrón externo: CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>): -167 ppm.

5 Paso B): alternativa 1 (con metilhidrazina acuosa)

La mitad de la mezcla de reacción obtenida en el paso A) se goteó a 0 hasta 15°C en el intervalo de 0,5 h a una disolución acuosa de metilhidrazina (al 30 %, 38,2 g, 249 mmoles). Tras otras 0,5 h de agitación a 25°C se añadió a 25 hasta 30°C una disolución de NaOH en metanol (al 12,9 % en peso, 148,3 g, 478 mmoles) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó 12 h más a 25°C. A continuación se liberó la mezcla de reacción de componentes volátiles en vacío. El residuo se absorbió en agua (130 ml) y se lavó con tolueno (50 ml). Después se ajustó el valor de pH con ácido clorhídrico (conc., 111 g) a pH 1. El producto sólido amarillento precipitado en este caso se separó por filtración, se lavó con agua (25 ml), y se secó en vacío a 25°C. Se obtuvo ácido 3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico como producto sólido (rendimiento: 12,6 g; pureza según HPLC: 92 % de superficie, o bien 70 % en peso).

15 Paso B): alternativa 2 (con metilhidrazina anhidra)

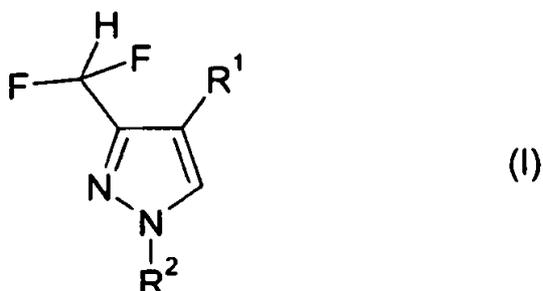
La segunda mitad de la mezcla de reacción obtenida en el paso A) se goteó a 0 hasta 15°C en el intervalo de 0,5 h a una disolución de metilhidrazina en acetonitrilo (al 30 %, 36,6 g, 239 mmoles). Tras otras 0,5 h de agitación a 25°C se añadió a 25 hasta 30°C una disolución de NaOH en metanol (al 12,9 % en peso, 148,3 g, 478 mmoles) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó otras 12 h a 25°C. A continuación se liberó la mezcla de reacción de componentes volátiles en vacío. El residuo se absorbió en agua (130 ml) y se lavó con tolueno (50 ml). Después se ajustó el valor de pH a pH 1 con ácido clorhídrico (conc., 110 g). El producto sólido amarillento precipitado en este caso se separó por filtración, se lavó con agua (25 ml) y se secó en vacío a 25°C. Se obtuvo ácido 3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico como producto sólido (rendimiento: 13,1 g; pureza según HPLC: 92 % de superficie, o bien 70 % en peso).

25 **Ejemplo 7: obtención de 3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo a partir de 1,1,2,2-tetrafluoretildimetilamina y 3-metoxiacrilato de metilo (no correspondiente a la invención)**

A una disolución de 1,1,2,2-tetrafluoretildimetilamina (al 96 %, 46 g, 305 mmoles) en acetonitrilo (100 ml) se añadió gota a gota a 25°C bajo argón BF<sub>3</sub>-eterato (36,8 g, 259 mmoles). A continuación se goteó bajo condiciones de reflujo (aproximadamente 70°C) en el intervalo de 1 h una disolución de 3-metoxiacrilato de metilo (al 95 %, 31,6 g, 259 mmoles) en acetonitrilo (75 ml) a la mezcla de reacción. Después de otras 26 h de agitación bajo condiciones de reflujo se enfrió la mezcla de reacción a 25°C. La mezcla de reacción obtenida se goteó a 0 hasta 15°C en el intervalo de 1 h a una disolución de hidrato de hidrazina (66,5 g, 850 mmoles) en acetonitrilo (100 ml). Tras otra hora de agitación a 25°C se extrajo una muestra de disolución y se analizó mediante análisis por HPLC. La mezcla de reacción contenía según análisis por HPLC como producto principal (53 % de superficie) 3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (tiempo de retención: 10 min; HPLC-MS: (m/z) = 177).

## REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula (I)



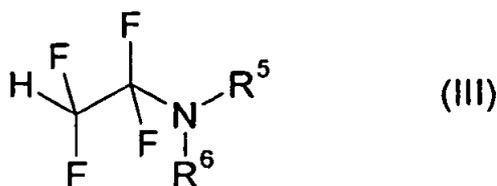
5 donde

R<sup>1</sup> representa hidrógeno, alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, fenilo, ciano o -C(=O)-OR<sup>1a</sup>, no estando substituido el grupo fenilo, o presentando el mismo 1 o 2 substituyentes, seleccionados independientemente entre sí a partir de halógeno, nitro, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, representando R<sup>1a</sup> alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi con 3 a 8 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alqueno con 2 a 8 átomos de carbono, bencilo o fenilo, no estando substituido el grupo fenilo en bencilo y fenilo respectivamente, o presentando el mismo 1, 2 o 3 substituyentes seleccionados independientemente entre sí a partir de halógeno, CN, nitro, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi halogenado con 1 a 4 átomos de carbono; y

R<sup>2</sup> representa metilo,

que comprende

A) la reacción de un compuesto de la fórmula (III)

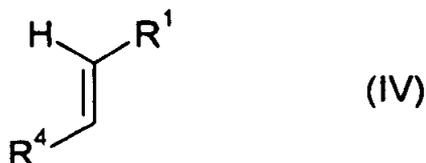


20

donde

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, independientemente entre sí, representan alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un heterociclo de 5 a 6 eslabones enlazado a N, que puede presentar, además del átomo de nitrógeno, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S como átomos de anillo, y no está substituido, o presenta 1, 2, 3 o 4 substituyentes, seleccionados independientemente entre sí entre halógeno, CN, nitro, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi halogenado con 1 a 4 átomos de carbono;

con un ácido y un compuesto de la fórmula (IV)



donde

$R^1$  posee uno de los significados dados anteriormente, y

$R^4$  representa halógeno,  $-OR^{4a}$ ,  $-SR^{4a}$  o  $-O-SO_2-R^{4a}$ , donde

5  $R^{4a}$  representa hidrógeno, alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a 8 átomos de carbono, alqueno con 2 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, bencilo o fenilo, no estando sustituido el grupo fenilo en bencilo y fenilo respectivamente, o presentando 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí a partir de halógeno, CN, nitro, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi halogenado con 1 a 4 átomos de carbono,

10

obteniéndose un producto de reacción (II), y

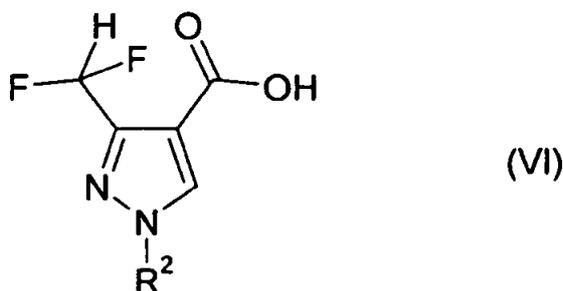
B) la reacción del producto de reacción (II) con un compuesto de hidrazina de la fórmula  $H_2N-NHR^2$ , donde  $R^2$  posee uno de los significados dados anteriormente, bajo obtención de un compuesto de la fórmula (I).

15 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, haciéndose reaccionar el producto de reacción (II) obtenido en el paso A sin aislamiento previo con el compuesto de hidrazina de la fórmula  $H_2N-NHR^2$  para la obtención de compuestos de la fórmula (I).

3.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, siendo el ácido empleado para la reacción del compuesto de la fórmula (III) un ácido de Lewis.

20 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, donde  $R^4$  representa  $-OR^{4a}$ , donde  $R^{4a}$  posee uno de los significados dados anteriormente.

5.- Procedimiento para la obtención de compuestos de la fórmula (VI)

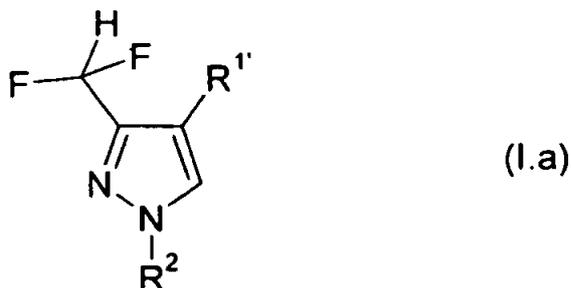


25 donde

$R^2$  representa metilo;

que comprende

i) la obtención de un compuesto de la fórmula (I.a) según uno de los procedimientos según la invención citados para la obtención de compuestos de la fórmula (I),



donde

R<sup>1</sup> representa CN o -C(=O)-OR<sup>1aa</sup>, representando R<sup>1aa</sup> alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi con 3 a 8 átomos de carbono-alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alqueno con 2 a 8 átomos de carbono, bencilo o fenilo, no estando sustituido el grupo fenilo en bencilo y fenilo respectivamente, o presentando el mismo 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí a partir de halógeno, CN, nitro, alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, alquilo halogenado con 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono y alcoxi halogenado con 1 a 4 átomos de carbono, y

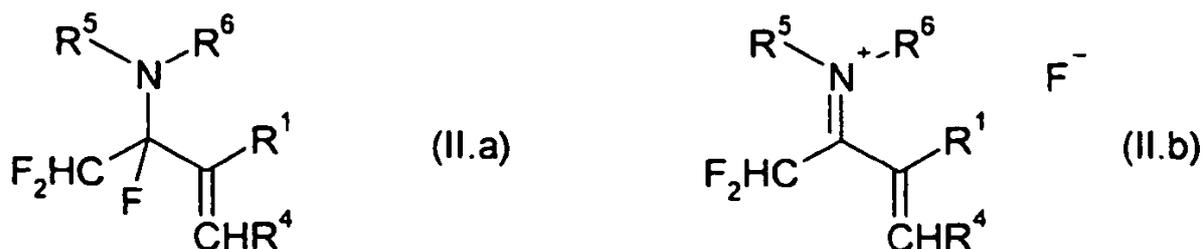
R<sup>2</sup> posee uno de los significados dados previamente; y

ii) la hidrólisis de un compuesto de la fórmula (I.a) bajo obtención de un compuesto de la fórmula (VI).

6.- Procedimiento según la reivindicación 5, donde el compuesto de la fórmula (I.a) obtenido en el paso i) se emplea sin aislamiento previo en el paso ii) del procedimiento según la invención para la obtención de un compuesto de la fórmula (VI).

7.- Empleo de compuestos de la fórmula (III), como se define en la reivindicación 1 en un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la obtención de compuestos de las fórmulas (I) o (VI).

8.- Compuestos de las fórmulas (II.a) o (II.b),



donde R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> presentan independientemente entre sí uno de los significados dados en la reivindicación 1, así como aductos de ácido de Lewis de compuestos de la fórmula (II.b).

9.- Compuestos de la fórmula (II.a) o (II.b), así como aductos de ácido de Lewis de compuestos de la fórmula (II.b) según la reivindicación 8, donde R<sup>4</sup> representa -OR<sup>4a</sup>, poseyendo R<sup>4a</sup> uno de los significados dados anteriormente.

10.- Empleo de compuestos de la fórmula (II.a) o (II.b), así como de los aductos de ácido de Lewis de compuestos de la fórmula (II.b), como se define en una de las reivindicaciones 8 a 9, en un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6 para la obtención de compuestos de las fórmulas (I) o (VI).