

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 940**

51 Int. Cl.:  
**C07D 231/14** (2006.01)  
**C07D 295/145** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09738223 .8**  
96 Fecha de presentación: **30.04.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2297111**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.03.2011**

54 Título: **Método para la preparación de ésteres halosustituídos de ácido 2-(aminometiliden)-3-oxobutírico**

30 Prioridad:  
**02.05.2008 EP 08155611**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**06.09.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**06.09.2012**

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

72 Inventor/es:  
**ZIERKE, Thomas;**  
**MAYWALD, Volker;**  
**RACK, Michael;**  
**SMIDT, Sebastian Peer;**  
**KEIL, Michael;**  
**WOLF, Bernd y**  
**KORADIN, Christopher**

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

ES 2 386 940 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

Método para la preparación de ésteres halosustituídos de ácido 2-(aminometiliden)-3-oxobutírico

La presente invención se refiere a un método para la preparación de ésteres halo-sustituídos de ácido 2-(aminometiliden)-3-oxobutírico así como a su conversión a ácidos 3-halometilpirazol-4-ilcarboxílicos y sus ésteres. La presente invención también se refiere a ésteres halosustituídos de ácido 2-(aminometiliden)-3-oxobutírico.

La WO 92/12970 describe (3-difluorometil-1-metilpirazol-4-il)carboxamidas y su uso como fungicida. La preparación se efectúa a partir de un éster de ácido 4,4-difluoro-3-oxobutírico, el cual reacciona a continuación con trietilortoformiato y con metilhidrazina, en cuyo caso se obtiene un éster de ácido 3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico. Este se saponifica a continuación hasta el ácido carboxílico correspondiente. Éste se convierte en el cloruro ácido correspondiente y después reacciona con una amina adecuada para producir la amida correspondiente. La provisión del éster de ácido 4,4-difluoro-3-oxobutírico necesario como compuesto de partida es, sin embargo, comparativamente costosa y difícil.

La WO 2005/044804 describe ésteres alquílicos de ácidos carboxílicos fluorometilsustituídos heterocíclicos así como su preparación mediante intercambio de halógeno de ésteres de ácido carboxílico heterocíclico clorometil-sustituídos usando agentes de fluoración. El uso de agentes de fluoración es, sin embargo, costoso y tiene requisitos especiales para las medidas de seguridad a cumplir y para los aparatos usados.

La WO 2005/042468 describe la preparación de ésteres de ácido 2-(dialquilaminometiliden)-4,4-dihalo-3-oxobutírico mediante reacción de ésteres de ácido dialquilaminoacrílico con haluros de ácido dihaloacético en presencia de una base. Para impedir la formación de dihalocetenos aquí se usan principalmente soluciones acuosas de hidróxidos de metal alcalino y alcalino-térreo como base. Sin embargo, en esta reacción no se obtienen rendimientos satisfactorios. Los ésteres de ácido 2-(dialquilaminometiliden)-4,4-dihalo-3-oxobutírico obtenidos se hacen reaccionar con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilhidrazinas para producir los correspondientes ésteres N-alquilados dihalometilsustituídos de ácido pirazol-4-ilcarboxílico. No obstante, en esta reacción no se obtiene una selectividad satisfactoria del compuesto 3-dihalometilo frente al correspondiente compuesto de 5-dihalometilo. La separación a continuación de ambos isómeros generados es relativamente costosa.

El objetivo fundamental de la presente invención es, por lo tanto, proporcionar un método para suministrar compuestos de partida para la preparación de ésteres de ácido 3-halometilpirazol-4-ilcarboxílico y sus derivados, por medio del cual se obtienen compuestos de partida con bajo coste y con altos rendimientos. De los compuestos de partida deben poder prepararse además los ésteres de ácido 3-halometilpirazol-4-ilcarboxílico con alto rendimiento, en cuyo caso debe lograrse una selectividad tan alta como sea posible frente a la reacción que usualmente se genera como reacción secundaria para producción ésteres de ácido 5-halometilpirazol-4-ilcarboxílico.

De manera sorprendente se ha encontrado que este objetivo se logra mediante un método para la preparación de compuestos de la fórmula (I)

donde

R<sup>1</sup> representa alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o bencilo, en cuyo caso ambos residuos mencionados de último están sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente entre sí seleccionados entre halógeno, CN, nitro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

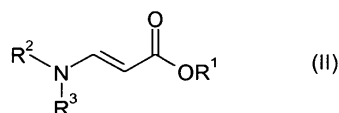
R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> independientemente entre sí representan alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o bencilo, en cuyo caso ambos residuos mencionados de último están sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de halógeno, CN, nitro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

R<sup>2</sup> conjuntamente con R<sup>3</sup> y el átomo de nitrógeno al que están enlazados ambos residuos representan un residuo heterocíclico de 5 hasta 10 miembros, opcionalmente sustituido el cual, además del átomo de nitrógeno puede comprender otros 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S como miembros de anillo;

R<sup>4</sup> representa hidrógeno, flúor o cloro; y

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup>, independientemente entre sí, representan flúor o cloro;

en el que un compuesto de la fórmula (II),



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen uno de los significados dados previamente;

reacciona con un compuesto de la fórmula X<sup>1</sup>X<sup>2</sup>R<sup>4</sup>C(=O)-F en presencia de al menos un fluoruro de metal alcalino o metal alcalino térreo.

- 5 Mediante el método de la invención pueden proporcionarse compuestos de partida particularmente adecuados para un proceso de preparación de ésteres de ácido 3-halometilpirazol-4-il)carboxílico con bajo coste y altos rendimientos.

10 La configuración trans del enlace doble C=C mostrada aquí y en lo sucesivo en las fórmulas de los compuestos I y II representa solamente una posible configuración de los compuestos I y II. La invención se refiere tanto al isómero trans mostrado, como también al isómero cis y principalmente a mezclas de los isómeros.

Los términos usados para los grupos orgánicos en la definición de las variables son términos genéricos como, por ejemplo la expresión "halógeno", los cuales son representativos para los miembros individuales de estos grupos de unidades orgánicas.

La expresión "de C<sub>x</sub>-C<sub>i</sub>" designa en cada caso la cantidad de posibles átomos de carbono.

- 15 El término "halógeno" designa respectivamente flúor, bromo, cloro o yodo, especialmente flúor, cloro o bromo.

20 El término "alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", tal como se usa aquí y en las unidades de alquilo de alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, designa un grupo de hidrocarburo saturado, de cadena recta o ramificado, que comprende 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, hexilo, 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 y sus isómeros. Alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> comprende, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

25 El término "alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" describe grupos alquilo saturados de cadena recta, o ramificados, que comprenden 1 a 6 átomos de carbono que están enlazados por un átomo de oxígeno. Ejemplos de alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> comprenden metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, n-butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi, 1,1-dimetiletoxi, 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 o 1-etil-2-metilpropoxi. Ejemplos de alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> comprenden metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, n-butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi y 1,1-dimetiletoxi.

35 El término "haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>", tal como se usa aquí y en las unidades haloalquilo de haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, describe grupos alquilo de cadena recta, o ramificados, con 1 a 6 átomos de carbono, en cuyo caso los átomos de hidrógeno de estos grupos están reemplazados parcial o totalmente por átomos de halógeno. Ejemplos de éstos son haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, como 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 y pentafluoretilo.

40 El término "haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" describe grupos haloalquilo saturados de cadena recta, o ramificados, que comprenden 1 a 6 átomos de carbono, que están enlazados por un átomo de oxígeno. Ejemplos de estos son haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, como clorometoxi, bromometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 1-cloroetoxi, 1-bromoetoxi, 1-fluoretoxi, 2-fluoretoxi, 2,2-difluoretoxi, 2,2,2-trifluoretoxi, 2-cloro-2-fluoretoxi, 2-cloro-2,2-difluoretoxi, 2,2-dicloro-2-fluoretoxi, 2,2,2-tricloroetoxi y pentafluoretoxi.

45 El término "alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" describe grupos de hidrocarburo insaturados de cadena recta, o insaturados, que comprenden 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace doble 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-

5 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 y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

15 El término "cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>", tal como se usa aquí, describe grupos de hidrocarburos mono-, bi- o tricíclicos, que comprenden 3 a 10 átomos de carbono, especialmente 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos monocíclicos comprenden ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Ejemplos de grupos 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 grupos tricíclicos son adamantilo y homoadamantilo.

20 El término "residuo heterocíclico de 5 a 10 miembros" representa en conexión con la definición del grupo -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, grupos nitrogenados mono- o bicíclicos con 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros de anillo que están enlazados a través del átomo de N con la otra parte del compuesto de la fórmula (I) o (II); además del átomo de nitrógeno pueden tener otros 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S como miembros de anillo y están sin sustituir o puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes. Los sustituyentes, cuando están enlazados a un átomo de carbono del residuo heterocíclico, se selecciona entre halógeno, CN, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y, cuando están enlazados a otro átomo de nitrógeno del residuo heterocíclico, se seleccionan preferiblemente entre alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Ejemplos de residuos heterocíclicos de 5 a 10 miembros son pirrol-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, oxazolidin-3-ilo, tiazolidin-3-ilo, imidazol-1-ilo, imidazolin-1-ilo, 3-metilimidazolin-1-ilo, 3-etilimidazolin-1-ilo, 3-propilimidazolin-1-ilo, 3-(1-metiletil)imidazolin-1-ilo, 3-butilimidazolin-1-ilo, 3-(1,1-dimetiletil)imidazolin-1-ilo, pirazol-1-ilo, pirazolidin-1-ilo, 2-metilpirazolidin-1-ilo, 2-etilpirazolidin-1-ilo, 2-propilpirazolidin-1-ilo, 2-(1-metiletil)pirazolidin-1-ilo, 2-butilpirazolidin-1-ilo, 2-(1,1-dimetiletil)pirazolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, tiamorfolin-4-ilo, piperazin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, 4-propilpiperazin-1-ilo, 4-(1-metiletil)piperazin-1-ilo, 4-butilpiperazin-1-ilo, 4-(1,1-dimetiletil)piperazin-1-ilo, indol-1-ilo, indolin-1-ilo, isoindol-1-ilo, isoindolin-1-ilo, indazol-1-ilo, indazolin-1-ilo, 2-metilindazolin-1-ilo, indazolin-2-ilo y 1-metilindazolin-1-ilo, en cuyo caso los grupo heterocíclicos previamente mencionados están sin sustituir o 1, 2 o 3 de los átomos de anillo de carbono portan un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, nitro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y haloalcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

35 El enlace doble carbono-carbono en los compuestos de las fórmulas (I) y (II) puede tener configuración cis o trans, respecto de la disposición relativa del grupo NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> y del grupo -C(O)OR<sup>1</sup>.

Las reacciones aquí descritas se realizan en recipientes habituales para reacciones de este tipo, en cuyo caso el procedimiento de reacción puede configurarse tanto continuamente como también discontinuamente. Por lo regular se realizan las respectivas reacciones a presión atmosférica. Sin embargo, las reacciones pueden realizarse a presión.

40 En los compuestos de las fórmulas (I) y (II) R<sup>1</sup> representa preferiblemente alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> o bencilo, en cuyo caso los dos residuos mencionados de último están sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes. En los compuestos de las fórmulas (I) y (II) R<sup>1</sup> representa preferiblemente alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o bencilo. Muy particularmente preferible, en los compuestos de las fórmulas (I) y (II) R<sup>1</sup> representa alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

45 En los compuestos de las fórmulas (I) y (II) R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, independientemente entre sí, representan preferiblemente alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o R<sup>2</sup> representa conjuntamente con R<sup>3</sup> y el átomo de nitrógeno al cual ambos residuos están enlazados, un residuo heterocíclico opcionalmente sustituidos de 5 a 10 miembros, el cual puede tener como miembros de anillo, además del átomo de nitrógeno, 1, 2 o 3 heteroátomos más seleccionados entre O, N y S.

50 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan particularmente preferible, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que ambos residuos están enlazados, un residuo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido el cual puede comprender, además del átomo de nitrógeno, 1, 2 o 3 heteroátomos más seleccionados entre O, N y S como miembros de anillo; es decir el grupo NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> representa un residuo heterocíclico de 5 a 10 miembros enlazado con N. Esta preferencia se refiere tanto a los mismos compuestos de las fórmulas (I) y (II), como también a su uso en el proceso de la invención para preparar ésteres de ácidos 3-halometilpirazol-4-ilcarboxílicos.

55 En los compuestos de las fórmulas (I) y (II), el grupo NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> representa particularmente preferible un residuo heterocíclico saturado, opcionalmente sustituido, de 5 o 6 miembros, el cual puede tener como miembro de anillo, además del átomo de nitrógeno, otro heteroátomo seleccionado entre O, N y S. El grupo NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> representa principalmente pirrotidin-1-ilo, oxazolidin-3-ilo, 3-metilimidazolin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo o 4-metilpiperazin-

1-ilo. El grupo  $\text{NR}^2\text{R}^3$  en los compuestos de las fórmulas (I) y (II) representa especialmente piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo o 4-metilpiperazin-1-ilo.

En los compuestos de las fórmulas (I) y (II) y por consiguiente también en los compuestos de la fórmula  $\text{X}^1\text{X}^2\text{R}^4\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{F}$ ,  $\text{R}^4$  representa preferiblemente hidrógeno o flúor.  $\text{R}^4$  representa hidrógeno de manera particularmente preferible.

En los compuestos de las fórmulas (I) y (II) y, por consiguiente, también en los compuestos de la fórmula  $\text{X}^1\text{X}^2\text{R}^4\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{F}$ ,  $\text{X}^1$  y  $\text{X}^2$  representan preferiblemente flúor.

Compuestos adecuados de la fórmula  $\text{X}^1\text{X}^2\text{R}^4\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{F}$  son, por ejemplo, difluoracetilfluoruro, dicloracetilfluoruro, trifluoracetilfluoruro, difluorocloracetilfluoruro, diclorofluoracetilfluoruro y tricloracetilfluoruro. Compuestos preferidos de la fórmula  $\text{X}^1\text{X}^2\text{R}^4\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{F}$  son difluoracetilfluoruro, dicloracetilfluoruro, trifluoracetilfluoruro y difluorocloracetilfluoruro. Compuestos particularmente preferidos de la fórmula  $\text{X}^1\text{X}^2\text{R}^4\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{F}$  son difluoracetilfluoruro, difluorocloracetilfluoruro y trifluoracetilfluoruro. Muy particularmente se prefiere usar difluoracetilfluoruro en el proceso de la invención.

Habitualmente, en el proceso de la invención para preparar compuestos de la fórmula (I), se emplea el compuesto de la fórmula (II) en una cantidad de 0,2 a 3 moles, preferiblemente de 0,3 a 1,5 moles, particularmente preferible de 0,5 a 1,0 moles, especialmente 0,9 a 1,0 moles, cada caso respecto de 1 mol del compuesto de la fórmula  $\text{X}^1\text{X}^2\text{R}^4\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{F}$ .

La reacción se efectúa poniendo en contacto entre sí los compuestos de partida, es decir el compuesto de la fórmula (II) y el compuesto de la fórmula  $\text{X}^1\text{X}^2\text{R}^4\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{F}$ , preferentemente en un solvente adecuado, en cuyo caso por lo regular se carga en el recipiente de reacción el compuesto de la fórmula (II) y opcionalmente el solvente.

Habitualmente, la reacción del compuesto de la fórmula (II) con el compuesto de la fórmula  $\text{X}^1\text{X}^2\text{R}^4\text{CC}(=\text{O})-\text{F}$  se realiza a una temperatura en el rango  $-70$  a  $+50$  °C, preferible de  $-30$  a  $+20$  °C y particularmente preferible  $-10$  a  $0$  °C. En una forma de realización especial, al inicio se establece una temperatura de  $-50$  a  $-10$  °C y en el transcurso de la reacción se eleva a  $+10$  a  $+40$  °C, principalmente a temperatura ambiente.

Usualmente la reacción del compuesto de la fórmula (II) con el compuesto de la fórmula  $\text{X}^1\text{X}^2\text{R}^4\text{CC}(=\text{O})-\text{F}$  se realiza a presión atmosférica. Debido al bajo punto de ebullición del compuesto de la fórmula  $\text{X}^1\text{X}^2\text{R}^4\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{F}$  puede ser ventajoso, no obstante, realizar la reacción a presión elevada. Presiones de reacción adecuadas se encuentran, por ejemplo, en un rango de 0,5 a 10 bar. Reactores resistentes a presión adecuados también son conocidos para el experto en la materia y se describen, por ejemplo, en Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie (Enciclopedia de química industrial de Ullmann), volumen 1, 3. Edición, 1951, página 769 y siguientes.

En el proceso de la invención para la preparación de compuestos de la fórmula (I), la reacción del compuesto de la fórmula (II) con el compuesto de la fórmula  $\text{X}^1\text{X}^2\text{R}^4\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{F}$  se efectúa con preferencia de manera esencialmente anhidra, es decir en un solvente orgánico seco.

Aquí y en lo sucesivo, solvente seco significa que el solvente tiene un contenido de agua menor a 500 ppm y principalmente menor a 100 ppm.

Ejemplos de solventes orgánicos adecuados son solventes apolares, apróticos, por ejemplo hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xilenos, o hidrocarburos (ciclo)alifáticos como hexano, ciclohexano y similares, así como mezclas de los solventes previamente mencionados.

Ejemplos de solventes orgánicos adecuados también son solventes polares apróticos, por ejemplo éteres cíclicos o acíclicos como éter dietílico, éter ter.-butilmetílico (MTBE), éter diisopropílico, éter ciclopentilmetílico, tetrahidrofurano (THF) o dioxano, amidas cíclicas o acíclicas, como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, ureas, como N,N'-dimetil-N,N'-etilenurea (DMEU), N,N'-dimetil-N,N'-propilenurea (DMPU) o tetrametilurea, o nitrilos alifáticos como acetonitrilo o propionitrilo, así como los solventes mencionados previamente.

También son adecuadas las mezclas de los solventes orgánicos, apróticos, apolares, previamente mencionados con solventes polares apróticos.

Según la invención, el compuesto de la fórmula (II) se hace reaccionar en presencia de al menos un fluoruro de metal alcalino o alcalino-térreo. Por lo regular se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (II) en presencia de cantidades al menos equimolares de al menos un fluoruro de metal alcalino o alcalino-térreo, respecto del compuesto de la fórmula (II), es decir en una cantidad de al menos un mol, respecto de un mol del compuesto (II). Preferiblemente se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (II) en presencia de 1,1 a 5 moles, particularmente

preferible de 1,2 a 2 moles de al menos un fluoruro de metal alcalino o alcalino térreo, cada caso respecto de 1 mol del compuesto de la fórmula (II).

5 Fluoruros de metal alcalino o alcalino-térreo adecuados son, por ejemplo, fluoruro de litio (LiF), fluoruro de sodio (NaF), fluoruro de potasio (KF), fluoruro de magnesio ( $MgF_2$ ) o fluoruro de calcio ( $CaF_2$ , espato flúor) o sus mezclas. Estos pueden usarse también en forma cristalina como también en forma amorfa o también en forma industrialmente preparada, como por ejemplo en forma seca por pulverización. En el proceso de la invención se usan preferiblemente NaF, KF o  $MgF_2$  o sus mezclas. KF se usa de manera particularmente preferida en el proceso de la invención.

10 Usualmente se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (II) con el compuesto de la fórmula  $X^1X^2R^4C-C(=O)-F$  sin adición de otra base diferente de un fluoruro de metal alcalino o alcalino térreo y del compuesto de la fórmula (II).

Sin embargo, también es posible hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II) con el compuesto de la fórmula  $X^1X^2R^4C-C(=O)-F$  en presencia de una base adicional.

15 Como bases adicionales son adecuadas bases orgánicas como, por ejemplo, aminas terciarias acíclicas, por ejemplo tri- $C_1-C_6$ -alquilaminas como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, ter.-butildimetilamina, N- $C_3-C_6$ -cicloalquil-N,N-di- $C_1-C_6$ -alquilaminas o N,N-bis- $C_3-C_6$ -cicloalquil-N- $C_1-C_6$ -alquilaminas como etildiciclohexilamina, aminas terciarias cíclicas, por ejemplo heterociclos de  $NC_1-C_6$ -alquil-nitrógeno como N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, N,N'-dimetilpiperazina, compuestos de piridina como piridina, colidina, lutidina o 4-dimetilaminopiridina, así como aminas bicíclicas como diazabicicloundeceno (DBU) o diazabiciclononas (DBN).

20 Como bases adicionales también son adecuados compuestos inorgánicos como, por ejemplo, carbonatos de metal alcalino y metal alcalino térreo, como carbonato de litio o carbonato de calcio, hidrocarbonatos de metal alcalino, como hidrocarbonato de sodio, óxidos de metal alcalino y de metal alcalino térreo, como óxido de litio, óxido de sodio, óxido de calcio u óxido de magnesio, hidruros de metal alcalino y de metal alcalino térreo, como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio o hidruro de calcio, o amidas de metal alcalino tales como amida de litio, amida de sodio o amida de potasio.

25 Si en el proceso de la invención se adiciona una base diferente de los fluoruros de metal alcalino o alcalino térreo y del compuesto de la fórmula (II) (bases auxiliares), esta puede emplearse en cantidades aproximadamente equimolares, respecto del compuesto (II), por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 0,8 a 1,2 mol, respecto de 1 mol del compuesto (II), como también en cantidades catalíticas, respecto del compuesto (II), por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 0,001 a 0,2 mol, respecto de 1 mol del compuesto (II). Pero la base adicional también puede emplearse en gran exceso respecto del compuesto de la fórmula (II), por ejemplo como solvente. En una forma de realización preferida, la base auxiliar, si va a estar presente, se emplea en una cantidad de no más de 0,2 mol, principalmente no más de 0,1 mol y especialmente no más de 0,05 mol, respecto de 1 mol del compuesto (II).

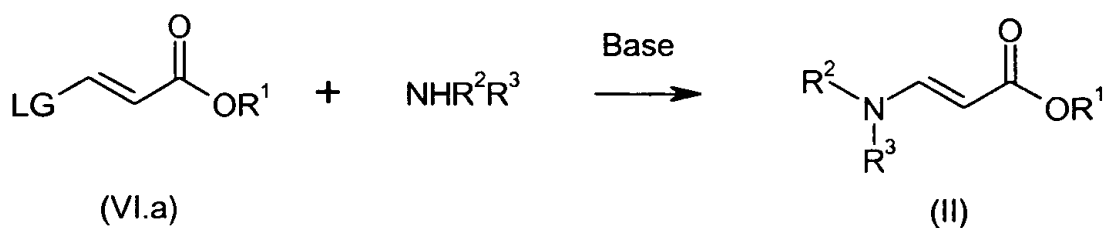
35 Usualmente se aísla el compuesto de la fórmula (I) en condiciones de pH aproximadamente neutrales; es decir a un valor de pH en el rango de 4 a 10, o en condiciones no acuosas a fin de evitar una hidrólisis excesiva del grupo  $-C(O)OR^1$ .

40 Sin embargo no se requiere un aislamiento de los compuestos de la fórmula (I) para la reacción descrita en lo sucesivo hacia el éster correspondiente del ácido pirazol-4-ilcarboxílico. Más bien, se ha mostrado como ventajoso no aislar el compuesto de la fórmula (I) y hacer a éste reaccionar como materia prima o en forma de la mezcla de reacción obtenida en el proceso de la invención para producir los correspondientes ésteres de ácido pirazol-4-ilcarboxílicos.

Mediante el proceso de la invención se obtienen los compuestos de la fórmula (I) a partir de los compuestos de la fórmula (11) con rendimientos que van de buenos a muy buenos; es decir, por lo regular con rendimientos de al menos 70 % y con frecuencia de al menos 80 %.

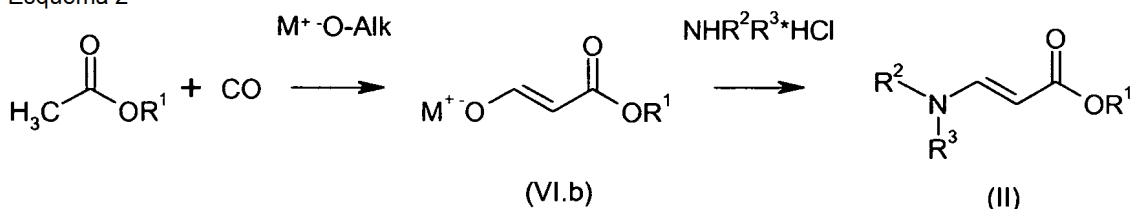
45 Los compuestos de la fórmula general (II) se encuentran comercialmente disponibles o pueden prepararse de manera análoga a los compuestos conocidos como se ilustra, por ejemplo en el esquema 1 o 2.

Esquema 1



El esquema 1 muestra la preparación de compuestos de la fórmula (II) mediante reacción de un éster  $\alpha,\beta$ -insaturado de la fórmula (VI.a), en la que  $\text{R}^1$  tienen uno de los significados antes indicados y LG representa un grupo de partida como, por ejemplo, un grupo alcoxilo, por ejemplo alcoxi de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ , con una amina de la fórmula  $\text{NHR}^2\text{R}^3$ , donde  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  tienen uno de los significados dados antes, en presencia de una base como, por ejemplo,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Métodos adecuados para realizar esta reacción son conocidos por el experto en la materia.

Esquema 2



De manera alternativa pueden proporcionarse compuestos de la fórmula (II), de manera análoga a la EP 0 388 744, mediante reacción de una sal de éster  $\beta$ -hidroxiacrilico de la fórmula (VI.b), donde  $\text{R}^1$  tiene uno de los significados mencionados antes y  $\text{M}^+$  representa, por ejemplo, un catión de metal alcalino tal como  $\text{Na}^+$  o  $\text{K}^+$ , con un cloruro de amonio de la fórmula  $\text{NHR}^2\text{R}^3\cdot\text{HCl}$ .

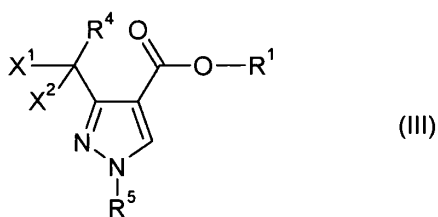
Es posible proporcionar compuestos de la fórmula (VI.b), por ejemplo, mediante reacción del correspondiente éster de ácido acético con CO y un alcóxido de la fórmula  $\text{M}^+-\text{O-Alk}$ , donde Alk representa, por ejemplo, alquilo de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ .

Las aminas de la fórmula  $\text{NHR}^2\text{R}^3$  se obtienen como un subproducto en la reacción de los compuestos de la fórmula (I) para producir ésteres halometilsustituídos de ácido pirazolilcarboxílicos y después de efectuada la reacción pueden recuperarse ventajosamente y opcionalmente convertirse en sus hidrocloruros  $\text{NHR}^2\text{R}^3\cdot\text{HCl}$ , a fin de usarse nuevamente para proporcionar compuestos de la fórmula (II) según el esquema 1 o 2.

Los compuestos de la fórmula (I) preparados por el método de la invención, donde  $\text{R}^2$  conjuntamente con  $\text{R}^3$  y el átomo de nitrógeno al cual están enlazados ambos residuos, representan un residuo heterocíclico, también son nuevos. Estos compuestos novedosos de la fórmula (I) pueden proporcionarse con rendimientos particularmente buenos y son adecuados en particular medida para la reacción con compuestos de hidrazina N-sustituídos para producir ésteres de ácidos 3-halometilpirazol-4-ilcarboxílicos, especialmente respecto de los rendimientos y de la selectividad del isómero deseado frente al éster de ácido 5-halometilpirazol-4-ilcarboxílico formado como subproducto.

Los compuestos de la fórmula (I) son adecuados de manera particularmente ventajosa para la preparación de ésteres halometilsustituídos de ácido pirazol-4-ilcarboxílicos.

Por consiguiente, otro objeto de la invención se refiere a un método para producir ésteres halometilsustituídos de ácido pirazol-4-ilcarboxílicos de la fórmula (III),



donde

5  $R^1$  representa alquilo de  $C_1-C_6$ , haloalquilo de  $C_1-C_6$ , alqueno de  $C_2-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_{10}$  o bencilo, en cuyo caso ambos residuos mencionados de último están sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí entre halógeno, CN, nitro, alquilo de  $C_1-C_4$ , haloalquilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$  y haloalcoxi de  $C_1-C_4$ ;

$R^4$  representa hidrógeno, flúor o cloro;

10  $R^5$  representa hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , haloalquilo de  $C_1-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_{10}$ , fenilo o bencilo, en cuyo caso los tres residuos mencionados de último están sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí entre halógeno, CN, nitro, alquilo de  $C_1-C_4$ , haloalquilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$  y haloalcoxi de  $C_1-C_4$ ;

y

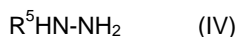
$X^1$  y  $X^2$ , independientemente entre sí, representan flúor o cloro;

que comprende

15 a) proporcionar un compuesto de la fórmula (I) mediante el método de la invención descrito previamente,

y

b) hacer reaccionar el compuesto proporcionado de la fórmula (I) con un compuesto de hidrazina de la fórmula (IV),



Donde  $R^5$  tiene uno de los significados dados previamente.

20 El método de la invención para la preparación de compuestos de la fórmula (III) está ligado con un serie de ventajas, principalmente cuando  $R^2$  y  $R^3$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que ambos residuos están enlazados, representan un residuo heterocíclico. El método de la invención proporciona los compuestos de la fórmula (III) con alto rendimiento. Además, cuando  $R^5$  tiene un significado diferente de H, el compuesto de la fórmula (III) se produce con alta selectividad frente al éster de ácido 5-halometilpirazol-4-ilcarboxílico formado como subproducto. De esta manera puede prescindirse de una separación compleja de la mezcla de isómeros o ésta puede limitarse al menos.

25 Además, el proceso de la invención puede realizarse tanto de manera anhidra como también en presencia de agua y se obtienen al mismo tiempo rendimientos satisfactorios y excesos del compuesto de la fórmula (III).

Preferiblemente, el grupo  $R^1$  en los compuestos de la fórmula (III) tiene uno de los significados que habían sido mencionados previamente como significados preferidos de los grupos  $R^1$  en los compuestos de las fórmulas (I) y (II).

30 En una forma de realización especial del método de la invención, el grupo  $R^5$  en los compuestos de las fórmulas (III) y (IV) tiene un significado diferente de hidrógeno. Los compuestos de la fórmula (III), donde  $R^5$  tiene un significado distinto de hidrógeno, pueden prepararse mediante el método de la invención con selectividad particularmente alta frente a los ésteres correspondientes de ácido 5-halometilpirazol-4-ilcarboxílico.

35 Preferiblemente, el grupo  $R^5$  en los compuestos de las fórmulas (III) y (IV) representa alquilo de  $C_1-C_4$ , cicloalquilo de  $C_3-C_6$ , fenilo o bencilo, en cuyo caso los tres residuos mencionados de último están sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes que, independientemente entre sí, se seleccionan entre halógeno, alquilo de  $C_1-C_4$  y alcoxi de  $C_1-C_4$ . De manera particularmente preferida  $R^5$  en los compuestos de las fórmulas (III) y (IV) representa alquilo de  $C_1-C_6$ , principalmente alquilo de  $C_1-C_4$  y especialmente metilo.



En una forma de realización especial del método para la preparación de compuestos de la fórmula (III) se proporciona el compuesto de la fórmula (I) en forma de una mezcla de reacción que se había obtenido mediante el método de la invención descrito antes sin aislar el compuesto de la fórmula (I); es decir que la preparación de los compuestos de la fórmula (III) y su reacción con el compuesto de hidrazina de la fórmula (IV) se efectúa de manera concentrada en un proceso llamado procedimiento mixto o de Mulligan (en un mismo recipiente).

Paso b)

Preferentemente se emplea el compuesto de hidrazina de la fórmula (IV) en cantidades equimolares o en exceso respecto del compuesto de la fórmula (I), en cuyo caso por lo regular no se requiere un gran exceso de compuesto (IV), por ejemplo más de 20 % molar. Preferentemente se emplean de 1,0 a 1,2 moles, principalmente cerca de 1,01 a 1,15 moles del compuesto de hidrazina (IV) por mol del compuesto (I).

El compuesto de hidrazina de la fórmula (IV) es preferiblemente una C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilhidrazina y principalmente una C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilhidrazina; especialmente, el compuesto de la fórmula general (IV) es metilhidrazina.

Si en los compuestos de la fórmula (III) R<sup>5</sup> representa hidrógeno, preferiblemente se usa hidrazina-hidrato como compuesto de la fórmula (IV).

En la reacción del compuesto de la fórmula (I) con el compuesto de hidrazina (IV) usualmente se procede de tal manera que se carga el compuesto de hidrazina de la fórmula (IV) en un solvente adecuado, se establece la temperatura de reacción deseada y a continuación se adiciona el compuesto de la fórmula (I), opcionalmente en forma de una solución y/o de una mezcla de reacción obtenida durante la puesta a disposición.

Preferentemente se carga el compuesto de hidrazina de la fórmula (IV) como solución en un solvente orgánico o en una mezcla de solvente/agua. De manera alternativa también puede procederse de tal manera que el compuesto de hidrazina de la fórmula (IV), preferentemente como solución en un solvente orgánico o en una mezcla de solvente/agua, se adiciona al compuesto de la fórmula (I), opcionalmente en forma de una solución en un solvente orgánico o en una mezcla de solvente/agua.

Para la reacción del compuesto de la fórmula (I) con el compuesto de hidrazina (IV) los solventes orgánicos adecuados son, por ejemplo, solventes polares próticos, como los alcoholes alifáticos preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol o ter.-butanol, solventes apróticos, apolares, por ejemplo hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xilenos, mesitileno, cumenos, clorobenceno, nitrobenceno o ter.-butilbenceno, solvente polares apróticos, como éteres cíclicos o acíclicos, especialmente éter dietílico, éter ter.-butilmetílico (MTBE), éter ciclopentilmetílico, tetrahydrofurano (THF) o dioxano, amidas cíclicas o acíclicas, especialmente dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, ureas tales como N,N'-dimetil-N,N'-etilenurea (DMEU), N,N'-dimetil-N,N'-propilenurea (DMPU) o tetrametilurea, o nitrilos alifáticos, especialmente acetonitrilo o propionitrilo, o mezclas de los solventes previamente mencionados.

La reacción del compuesto de la fórmula (I) con el compuesto de hidrazina (IV) puede realizarse opcionalmente en presencia de una base.

Bases adecuadas para esto son bases orgánicas, por ejemplo las aminas terciarias acíclicas mencionadas antes tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, ter.-butildimetilamina o etildiciclohexilamina, las aminas terciarias cíclicas mencionadas antes tales como N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, N,N'-dimetilpiperazina, piridina, colidina, lutidina o 4-dimetilaminopiridina, o aminas bicíclicas, como diazabicycloundeceno (DBU) o diazabicyclononas (DBN).

Asimismo como bases son adecuados compuestos inorgánicos como, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino y de metal alcalino térreo, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de calcio, óxidos de metal alcalino y metal alcalino-térreo, como óxido de litio, óxido de sodio, óxido de calcio u óxido de magnesio, carbonatos de metal alcalino y de metal alcalino térreo, como carbonato de litio o carbonato de calcio, hidrocarbonatos de metal alcalino, como hidrocarbonato de sodio, hidruros de metal alcalino y de metal alcalino térreo como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio o hidruro de calcio, o amidas de metal alcalino, como amida de litio, amida de sodio o amida de potasio.

La base puede emplearse tanto en cantidades equimolares, respecto del compuesto (I), por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 0,8 a 1,2 moles, respecto de 1 mol del compuesto (I), como también en cantidades catalíticas respecto del compuesto (I), por ejemplo en una cantidad de aproximadamente 0,001 a 0,2 mol, respecto de 1 mol del compuesto (I). Pero la base también puede emplearse en gran exceso respecto del compuesto de la fórmula (II), por ejemplo como solvente.

Adicionando una base pueden lograrse opcionalmente excesos más grandes del éster de ácido 3-halometilpirazol-4-ilcarboxílico de la fórmula (III) respecto del éster de ácido 5-halometilpirazol-4-ilcarboxílico formado como subproducto.

5 En una forma especial de realización del método de la invención para preparar compuestos de la fórmula (III), la reacción del compuesto de la fórmula (I) con el compuesto de hidrazina de la fórmula (IV) se efectúa en presencia de agua. En tal caso, ya es suficiente un bajo contenido de agua de 1000 ppm. El agua liberada durante la reacción no se toma en consideración al indicar el contenido de agua.

10 Por lo regular, el contenido de agua de la mezcla de reacción no sobrepasa 50 % en volumen, con frecuencia 30 % en volumen, principalmente 15 % en volumen y se encuentra con frecuencia en el rango de 0,1 a 50 % en volumen, preferentemente en el rango de 0,5 a 30 % en volumen, principalmente en el rango de 1 a 15 % en volumen.

Usualmente, la reacción del compuesto de la fórmula (I) se realiza en presencia de agua a temperaturas de -80 a +100 °C. En una forma de realización especial al inicio de la reacción se establece una temperatura de -50 a +20 °C, principalmente de -15 a +10 °C, y en el transcurso de la reacción se elevó a una temperatura de +10 a +40 °C, principalmente a temperatura ambiente.

15 Si la reacción del compuesto de la fórmula (I) se realiza en presencia de agua y de una base, la base se selecciona preferentemente entre los compuestos inorgánicos previamente mencionados, especialmente entre las bases de metal alcalino y de metal alcalino térreo previamente mencionadas y principalmente entre los hidróxidos de metal alcalino o hidróxidos de metal alcalino térreo, como NaOH o KOH. Respecto de las cantidades empleadas es válido lo dicho previamente.

20 Mediante el método de la invención se obtienen con buenos rendimientos los compuestos de la fórmula (III), al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I) en presencia de agua; es decir, por lo regular con rendimientos de al menos 60 % y con frecuencia de al menos 70 %. Además, si R<sup>5</sup> tiene un significado diferente de H, los compuestos de la fórmula (III) en esta forma de realización del proceso se obtienen con una selectividad superior frente a los correspondientes ésteres de ácido 5-halometilpirazol-4-ilcarboxílico; es decir por lo regular en una proporción de ésteres de ácido 3-halometilpirazol-4-ilcarboxílico a ésteres de ácido 5-halometilpirazol-4-ilcarboxílico de al menos 2,5 : 1 y con frecuencia de al menos 5 : 1. Mediante la presencia de una base adecuada con frecuencia se logran proporciones de al menos 10 : 1 o incluso de 20 : 1.

30 En otra forma de realización especial del proceso de la invención para preparar compuestos de la fórmula (III), la reacción del compuesto de la fórmula (I) con el compuesto de hidrazina de la fórmula (IV) se efectúa esencialmente de manera anhidra; es decir que la mezcla de reacción tiene un contenido de agua de menos de 500 ppm y principalmente de menos de 100 ppm. El agua liberada durante la reacción no se toma en consideración al indicar el contenido de agua.

35 Usualmente, el proceso de la invención en el cual la reacción de un compuesto de la fórmula (I) se efectúa esencialmente de modo anhidro, se realiza a temperaturas de -80 a +100 °C. En una forma de realización especial al inicio de la reacción se establece una temperatura de -80 a -10 °C, principalmente de -60 a -30 °C y en el transcurso de la reacción se eleva a una temperatura de +10 a +40 °C, principalmente a temperatura ambiente.

40 Si el proceso de la invención, en el que la reacción de un compuesto de la fórmula (I) se efectúa esencialmente de modo anhidro, se realiza en presencia de una base, ésta se selecciona preferentemente entre carbonatos de metal alcalino y alcalino térreo y las bases orgánicas previamente mencionadas, principalmente entre las bases orgánicas y especialmente entre las previamente mencionadas piridinas y aminas terciarias acíclicas, como piridina o trietilamina. Respecto de la cantidad usada es válido lo dicho previamente.

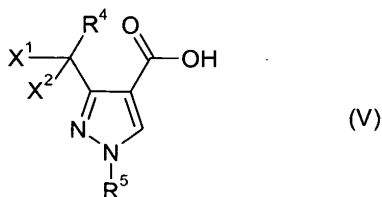
45 Mediante el método de la invención en el que la reacción de un compuesto de la fórmula (I) se efectúa esencialmente de modo anhidro, los compuestos de la fórmula (III) se obtiene con rendimientos que van de buenos a muy buenos, es decir por lo regular con rendimientos de al menos 80 % y con frecuencia de al menos 90 %. Además, cuando R<sup>5</sup> tiene un significado diferente de H, los compuestos de la fórmula (III) en esta forma de realización del proceso se obtienen con selectividad muy grande hacia los correspondientes ésteres de ácido 5-halometilpirazol-4-ilcarboxílico; es decir, por lo regular en una proporción de éster de ácido 3-halometilpirazol-4-ilcarboxílico a éster de ácido 5-halometilpirazol-4-ilcarboxílico de al menos 10 : 1 y con frecuencia de al menos 20 : 1.

50 El procesamiento de la mezcla de reacción obtenida y el aislamiento del compuesto de la fórmula (III) se efectúa de manera usual, por ejemplo retirando el solvente, por ejemplo a presión reducida, mediante un procesamiento de extracción acuosa o mediante una combinación de estas medidas. Una purificación más puede efectuarse por ejemplo mediante cristalización o mediante cromatografía. Con frecuencia se obtiene un producto que ya tiene una pureza que hace superfluos otros métodos de purificación.

Al hacer reaccionar los compuestos de la fórmula (I) para producir ésteres halometilsustituídos de ácido pirazolilcarboxílico se obtienen las aminas de la fórmula  $\text{NHR}^2\text{R}^3$  como un subproducto. Estos pueden aislarse mediante medidas adecuadas, conocidas al experto en la materia y pueden usarse para proporcionar compuestos de la fórmula (II). El aislamiento de las aminas de la fórmula  $\text{NHR}^2\text{R}^3$  puede efectuarse, por ejemplo, mediante métodos de separación usuales, como precipitación por ajuste del valor de pH o mediante extracción.

Los compuestos de la fórmula (III) pueden convertirse mediante hidrólisis a los correspondientes ácidos halometilsustituídos pirazol-4-ilcarboxílicos.

Por consiguiente, otro objeto de la invención se refiere a un método para la producción de un ácido pirazol-4-carboxílico de la fórmula (V), en la que  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{X}^1$  y  $\text{X}^2$  posee uno de los significados previamente indicados, el cual comprende proporcionar un compuesto de la fórmula (III), tal como se definió previamente, mediante un método de la invención y la hidrólisis de la función éster en el compuesto proporcionado de la fórmula (III), por lo cual se obtiene el ácido pirazolcarboxílico de la fórmula (V).



En una forma de realización especial del método de la invención para la preparación de compuestos de la fórmula (V), los compuestos de la fórmula (III) se proporcionan en forma de una mezcla de reacción obtenida por el método de la invención sin aislar el compuesto de la fórmula (III); es decir, la preparación del compuesto de la fórmula (III) y su reacción para producir un compuesto de la fórmula (V) se efectúan de modo concentrado en un proceso llamado mixto o de Mulligan (de un solo recipiente).

La hidrólisis de la función éster en el compuesto (III) puede efectuarse bajo catálisis ácida o básicamente o de una otra manera. El compuesto (III) puede emplearse como tal, es decir después del aislamiento. Sin embargo, también es posible hacer reaccionar la mezcla de reacción obtenida en el paso b), opcionalmente después de la separación de componentes volátiles, como solventes, sin aislamiento del compuesto de la fórmula (III).

Durante la hidrólisis básica del compuesto (III) usualmente se trata el compuesto de la fórmula (III) con un hidróxido de metal alcalino o de metal alcalino térreo, como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de litio, preferiblemente con una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino o una solución de metal alcalino térreo, especialmente una solución acuosa de NaOH o una solución acuosa de KOH, hasta la completa hidrólisis del éster, preferentemente calentando.

En la hidrólisis básica la proporción molar del compuesto de la fórmula (III) a la base usualmente se encuentra en el rango de 0,8 : 1 a 1 : 10 y en el caso principal es aproximadamente equimolar, por ejemplo en el rango de 0,8:1 a 1,2 : 1, aunque también puede ser ventajoso un exceso más grande de base, por ejemplo de hasta 5 moles por mol de compuesto (III).

La hidrólisis básica se efectúa usualmente en un diluyente o solvente. Diluyentes o solventes adecuados también son, además de agua, mezclas con agua de solventes orgánicos que son estables frente a los álcalis. Ejemplos de solventes orgánicos estables frente a los álcalis son principalmente los ya mencionados alcoholes de  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  así o como los ya mencionados éteres acíclicos y cíclicos.

Asimismo son adecuadas mezclas de solventes apolares, por ejemplo de hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno, xileno, o hidrocarburos (ciclo)alifáticos tales como hexano, ciclohexano y similares, con agua.

La hidrólisis básica se realiza preferentemente a temperaturas de 20 a 100 °C. Por lo regular, el límite superior de temperatura es el punto de ebullición del solvente usado en un proceso de reacción a presión atmosférica. Principalmente no se sobrepasa una temperatura de reacción de 100 °C y principalmente de 90 °C. La duración de reacción depende en este caso de la temperatura de reacción, de la concentración y de la estabilidad del compuesto de éster respectivo. En general, las condiciones de reacción se seleccionan de tal manera que el tiempo de reacción se encuentra en el rango de 0,5 a 12 h y principalmente en el rango de 1 a 6 h.

La hidrólisis ácida del grupo éster del compuesto (III) puede realizarse de modo análogo a las hidrólisis de éster ácidos conocidas, es decir en presencia de cantidades catalíticas o estequiométricas de un ácido y agua (véase, por ejemplo, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 2nd Ed., 334-338, McGraw-Hill, 1977 y la bibliografía allí citada). Con frecuencia la reacción se realiza en una mezcla de agua y un solvente orgánico aprótico, por ejemplo un éter

como los ya mencionados. Ejemplos de ácidos adecuados son ácidos halohídricos, ácido sulfúrico, ácidos sulfónicos orgánicos, como el ácido p-toluenosulfónico o ácido metanosulfónico, ácido fosfórico así como resinas ácidas de intercambio iónico y similares.

5 Catalizadores de hidrólisis adecuados son además yoduros de metal alcalino, yoduro de litio, trimetilyodosilano o mezclas de trimetilclorosilano con yoduros de metal alcalino, tales como yoduro de litio, yoduro de sodio o yoduro de potasio.

El aislamiento del ácido (V) se efectúa mediante métodos de separación usuales como, por ejemplo, mediante precipitación ajustando el valor de pH o mediante extracción.

10 Al usar mezclas de solventes apolares con agua como medio de reacción se ha mostrado particularmente ventajoso separar el ácido de la fórmula (V) en condiciones básicas de pH como solución en la fase acuosa y a continuación precipitarlo de la solución ajustando el valor de pH ácido. Si se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (III) en forma de una mezcla de reacción preparada mediante el método de la invención sin aislamiento previo del compuesto de la fórmula (III), en este procedimiento la amina de la fórmula  $\text{NHR}^2\text{R}^3$ , producida como subproducto de la etapa previa, se obtiene como solución en la fase orgánica separada y puede usarse para proporcionar compuestos de la fórmula (II).

15 Los compuestos de la fórmula general (III) y (V) son adecuados para la síntesis de un gran número de compuestos interesantes como principios activos, para la preparación de tales como, por ejemplo, 3-halometilpirazol-4-carboxamidas, principalmente de 3-halometilpirazol-4-carboxanilidas.

20 Para el experto en la materia son conocidos los métodos adecuados para la preparación de anilidas mediante reacción de ácidos carboxílicos o ésteres de ácidos carboxílicos con aminas aromáticas, por ejemplo del estado de la técnica citado al principio así como de J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 2nd Ed., 382 y siguientes, McGraw-Hill, 1977 y *Organikum*, edición 21 Wiley-VCH, Weinheim 2001, páginas 481-484 y la bibliografía citada allí.

Ejemplos de 3-halometilpirazol-4-carboxamidas que pueden producirse de esta manera son:

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

25 N-(3',4',5'-Trifluorbifenil-2-il)-3-fluorometil-1-metil-pirazol-4-il-carboxamida,

N-(3',4',5'-Trifluorbifenil-2-il)-3-(clorofluorometil)-1-metil-pirazol-4-il-carboxamida,

N-(3',4',5'-Trifluorbifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metil-pirazol-4-il-carboxamida,

N-(3',4',5'-Trifluorbifenil-2-il)-3-(clorodifluorometil)-1-metil-pirazol-4-il-carboxamida,

N-(3',4',5'-Trifluorbifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-pirazol-4-il-carboxamida,

30 N-(2',4',5'-Trifluorbifenil-2-il)-3-fluorometil-1-metil-pirazol-4-il-carboxamida,

N-(2',4',5'-Trifluorbifenil-2-il)-3-(clorofluorometil)-1-metil-pirazol-4-il-carboxamida,

N-(2',4',5'-Trifluorbifenil-2-il)-3-difluorometil-1-metil-pirazol-4-il-carboxamida,

N-(2',4',5'-Trifluorbifenil-2-il)-3-(clorodifluorometil)-1-metil-pirazol-4-il-carboxamida,

N-(2',4',5'-Trifluorbifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-pirazol-4-il-carboxamida,

35 N-(3',4'-Dicloro-3-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,

N-(3',4'-Dicloro-3-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1 H-pirazol-4-il-carboxamida,

N-(3',4'-Difluor-3-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxamida,

N-(3',4'-Difluor-3-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,

N-(3'-Cloro-4'-fluor-3-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1 H-pirazol-4-il-carboxamida,

- N-(3',4'-Dicloro-4-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-triflourometil-1 H-pirazol-4-il-carboxamida,  
 N-(3',4'-Difluor-4-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-triflourometil-1 H-pirazol-4-il-carboxamida,  
 N-(3',4'-Dicloro-4-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-diflourometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,  
 N-(3',4'-Difluor-4-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-diflourometil-1 H-pirazol-4-il-carboxamida,  
 5 N-(3'-Cloro-4'-fluor-4-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-diflourometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,  
 N-(3',4'-Dicloro-5-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-triflourometil-1 H-pirazol-4-il-carboxamida,  
 N-(3',4'-Difluor-5-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-triflourometil-1 H-pirazol-4-il-carboxamida,  
 N-(3',4'-Dicloro-5-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-diflourometil-1 H-pirazol-4-il-carboxamida,  
 N-(3',4'-Difluor-5-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-diflourometil-1H-pirazole-4-il-carboxamida,  
 10 N-(3'-Cloro-4'-fluor-5-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-diflourometil-1 H-pirazole-4-il-carboxamida,  
 N-(4'-Fluor-4-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-triflourometil-1 H-pirazol-4-il-carboxamida,  
 N-(4'-Fluor-5-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-triflourometil-1 H-pirazole-4-il-carboxamida,  
 N-(4'-Clor-5-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-triflourometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,  
 N-(4'-Metil-5-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-triflourometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,  
 15 N-(4'-Fluor-6-fluorbifenil-2-il)-1-metil-3-triflourometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,  
 N-[2-(1,1,2,3,3,3-Hexafluorpropoxi)-fenil]-3-diflourometil-1-metil-1 H-pirazol-4-il-carboxamida,  
 N-[4'-(Triflourometiltio)-bifenil-2-il]-3-diflourometil-1-metil-1 H-pirazol-4-il-carboxamida,  
 N-[4'-(Triflourometiltio)-bifenil-2-il]-1-metil-3-triflourometil-1-metil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,  
 3-(Diflourometil)-1-metil-N-[1,2,3,4-tetrahidro-9-(1-metiletil)-1,4-metanonaphthalin-5-il]-1H-pirazol-4-ilcarboxamida,  
 20 N-(3'-Cloro-5-fluorbifenil-2-il)-3-(diflourometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,  
 N-(4'-Cloro-5-fluorbifenil-2-il)-3-(diflourometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,  
 N-(4'-Clorobifenil-2-il)-3-(diflourometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,  
 N-(4'-Bromobifenil-2-il)-3-(diflourometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,  
 N-(4'-Yodobifenil-2-il)-3-(diflourometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,  
 25 N-(3',5'-difluorbifenil-2-il)-3-(diflourometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,  
 N-(2-Cloro-4-fluor-fenil)-3-(diflourometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,  
 N-(2-Bromo-4-fluor-fenil)-3-(diflourometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida y  
 N-(2-Yodo-4-fluor-fenil)- 3(diflourometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida.

A continuación, la presente invención se explica con mayor detalle por medio de ejemplos no limitantes.

### 30 Ejemplos

1. Preparación de compuestos de la fórmula (I)

**Ejemplo de preparación 1.1: éster etílico de ácido 4,4-difluor-3-oxo-2-(piperidin-1-ilmetiliden)butírico**

Éster etílico de ácido 3-piperidin-1-ilacrílico (al 99%, 8,7 g, 50 mmol) y KF (secado por pulverización) (4,44 g, 76,3 mmol) se cargaron en 100 ml de tolueno y se enfría a -30°C. A continuación a esta temperatura se introdujo difluoracetilfluoruro (al 98%, 6,10 g, 61 mmol). La mezcla de reacción se revolvió por 3 h a -30°C y a continuación se calentó en el transcurso de una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua desionizada (50 ml). Después de separar las fases la fase acuosa se extrajo una vez con tolueno (100 ml). Las fases de tolueno se juntaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (100 ml) y a continuación se liberó al vacío del solvente. Se obtuvo éster etílico de ácido 4,4-difluor-3-oxo-2-(1-piperidin-1-ilmetiliden)butírico como un aceite de color naranja (cantidad: 13,0 g; pureza según CG (cromatografía de gases): 91,2 %; rendimiento: 94 %). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,3 (t, 3H), 1,75 (m, 6H), 3,3 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 4,25 (q, 2H), 6,6 (t, 1 H), 7,85 ppm (s, 1 H).

**Ejemplo de preparación 1.2: éster metílico de ácido 4,4,4-trifluor-3-oxo-2-(piperidin-1-ilmetiliden)butírico**

Éster metílico de ácido 3-piperidin-1-ilacrílico (al 97%, 25 g, 0,14 mol) y KF (12,5 g, 76,3 mmol) se cargaron en 250 ml de tolueno y se enfrió a -30°C. A continuación a esta temperatura se introdujo trifluoracetilfluoruro (al 99,5%, 18,3 g, 0,16 mol). La mezcla de reacción se revolvió por 3 h a -30°C y a continuación se calentó en el transcurso de una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua desionizada (100 ml). Después de separar las fases se extrajo la fase acuosa una vez con tolueno (100 ml). Las fases de tolueno se juntaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl (100 ml) y a continuación se liberó de solvente al vacío. Se obtuvo éster metílico de ácido 4,4,4-trifluor-3-oxo-2-(piperidin-1-ilmetiliden)butírico como un sólido de color naranja (cantidad: 38,0 g; pureza según CG: 98%; rendimiento: 98 %). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,75 (m, 6H), 3,3 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 7,65 ppm (s, 1 H).

**2. Preparación de compuestos de la fórmula (III)****Ejemplo de preparación III.1: éster etílico de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarboxílico (alternativa 1)**

Se disolvió metilhidrazina (0,33 g, 7 mmol) en tolueno (50 ml) y se enfrió a -50°C. A esta temperatura, a la mezcla de reacción se adicionó a gotas una solución de éster etílico de ácido 4,4-difluor-3-oxo-2-(1-piperidin-1-ilmetiliden)butírico (al 85,5%, 2,0 g, 6,5 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla de reacción se revolvió por 2 h a -50°C y a continuación en el transcurso de una hora se calentó a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se liberó del solvente a presión reducida. El residuo se disolvió en éster etílico de ácido acético (50 ml) y se lavó con agua desionizada (50 ml). Después de secar la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> se retiró el solvente a presión reducida. Se obtuvo éster etílico de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarboxílico como residuo (cantidad: 1,7 g; pureza según CG: 76,3 % (respecto del 3-isómero); rendimiento: 97 %). La proporción de isómeros del 3-isómero al 5-isómero en el residuo fue de 97 : 3. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,35 (t, 3H), 3,95 (s, 2H), 4,3 (q, 2H), 7,12 (t, 1 H), 7,9 ppm (s, 1 H).

**Ejemplo de preparación III.2: éster etílico de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarboxílico (alternativa 2)**

Una solución acuosa de metilhidrazina (al 35%, 0,95 g, 7 mmol) se mezcló con tolueno (50 ml) y se enfrió a -50°C. A esta temperatura a la mezcla de reacción se adicionó a gotas una solución de éster etílico de ácido 4,4-difluor-3-oxo-2-(1-piperidin-1-ilmetiliden)butírico (al 85,5%, 2,0 g, 6,5 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla de reacción se revolvió por 2 h a -50°C y a continuación se calentó en el transcurso de una hora a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se liberó del solvente a presión reducida. El residuo se disolvió en éster etílico de ácido acético (50 ml) y se lavó con agua desionizada (50 ml). Después de secar la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> se retiró el solvente a presión reducida. Éster etílico de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarboxílico se obtuvo como residuo (cantidad: 1,7 g; pureza según CG: 59,3 % (respecto del 3-isómero); rendimiento: 75,4 %). La proporción de isómeros del 3-isómero al 5-isómero en el residuo fue de 76 : 24.

**Ejemplo de preparación III.3: éster etílico de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarboxílico (alternativa 3)**

Una solución acuosa de metilhidrazina (al 35%, 0,95 g, 7 mmol) se mezcló con trietilamina (0,66 g, 6,5 mol) y tolueno (50 ml) y se enfrió a -50°C. A esta temperatura se adicionó a gotas una solución de éster etílico de ácido 4,4-difluor-3-oxo-2-(1-piperidin-1-ilmetiliden)butírico (al 85,5%, 2,0 g, 6,5 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla de reacción se revolvió por 2 h a -50°C y a continuación se calentó en el transcurso de una hora a temperatura ambiente. Después se liberó la mezcla de reacción del solvente a presión reducida. El residuo se disolvió en éster etílico de ácido acético (50 ml) y se lavó con agua desionizada (50 ml). Después de secar la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> se eliminó el solvente a presión reducida. Éster etílico de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarboxílico se obtuvo

como residuo (cantidad: 1,8 g; pureza según CG: 64,5 % (respecto de 3-isómero); rendimiento: 73,4 %). La proporción de isómeros de 3-isómero a 5-isómero en el residuo fue de 84 : 16.

**Ejemplo de preparación III.4: éster etílico de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarboxílico (alternativa 4)**

5 Una solución acuosa de metilhidrazina (al 35%, 0,95 g, 7 mmol) se mezcló con un tamiz molecular (5,0 g) y tolueno (50 ml) y se enfrió a -50°C. A esta temperatura se adicionó a gotas una solución de éster etílico de ácido 4,4-difluor-3-oxo-2-(1-piperidin-1-ilmetiliden)-butírico (al 85,5%, 2,0 g, 6,5 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla de reacción se revolvió por 2 h a -50°C y a continuación se calentó durante una hora a temperatura ambiente. Después se filtró la mezcla de reacción y a presión reducida se liberó de solvente. El residuo se disolvió en éster etílico de ácido acético (50 ml) y se lavó con agua desionizada (50 ml). Después de secar la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> se retiró el solvente a presión reducida. Se obtuvo éster etílico de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarboxílico como residuo (cantidad: 1,3 g; pureza según CG: 72,9 % (respecto de 3-isómero); rendimiento: 71,0 %). La proporción de isómeros de 3-isómero a 5-isómero en el residuo fue de 88 : 12.

15 **Ejemplo de preparación III.5: éster etílico de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarboxílico (alternativa 5)**

Una solución acuosa de metilhidrazina (al 35%, 1,03 g, 8 mmol) se mezcló con hidróxido de sodio (al 10%, 2,6 g, 6,5 mmol) y etanol (50 ml) y se enfrió a -3 °C. A esta temperatura se adicionó a gotas una solución de éster etílico de ácido 4,4-difluor-3-oxo-2-(1-piperidin-1-ilmetiliden)butírico (al 85,5%, 2,0 g, 6,5 mmol) en tolueno (50 ml). La mezcla de reacción se revolvió por 2 h a -3 °C y a continuación se calentó durante una hora a temperatura ambiente. Después se liberó la mezcla de reacción del solvente a presión reducida. El residuo se disolvió en éster etílico de ácido acético (50 ml) y se lavó con agua desionizada (50 ml). Después de secar la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> se retiró el solvente a presión reducida. Se obtuvo éster etílico de ácido 3-difluorometil-1-metil-1 H-pirazol-4-ilcarboxílico como residuo (cantidad: 1,0 g; pureza según CG: 80,6 % (respecto de 3-isómero); rendimiento: 66,3 %). La proporción de isómeros de 3-isómero a 5-isómero en el residuo fue de 98 : 2.

25 3. Preparación de compuestos de la fórmula (V)

**Ejemplo de preparación V.1: ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarboxílico**

Una mezcla de éster etílico de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarboxílico (1,4 g, 52 mmol) e hidróxido de sodio (al 10%, 3,1 g, 8 mmol) se revolvió por 2 h a 60°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se ajustó a un pH de 1 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se siguió enfriando a 0°C, en cuyo caso se produjo un sólido. El sólido producido se filtró, se lavó con ciclohexano y se secó a presión reducida. Se obtuvo ácido 3-difluorometil-1-metil-1 H-pirazol-4-ilcarboxílico como un sólido (cantidad: 0,8 g; rendimiento: 87%). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 3,9 (s, 2H), 7,2 (t, 1 H), 8,35 ppm (s, 1 H).

**Ejemplo de preparación V.2: ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarboxílico (procedimiento concertado)**

35 En una solución de éster metílico de ácido 3-piperidin-1-ilacrílico (al 99%, 58,1 g, 0,34 mol) y KF (secado por pulverización) (29,6 g, 0,51 mol) en tolueno (500 ml) se introdujo a -30°C difluoracetilfluoruro (37,3 g, 0,373 mol; al 98%). La mezcla de reacción se revolvió por 3 h a -30 °C y a continuación se calentó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua desionizada (400 ml). Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo una vez con tolueno (200 ml). Las fases de tolueno se juntaron y se concentraron al vacío a aproximadamente 600 ml. La solución de reacción obtenida de esta manera se adicionó a gotas, a -50 °C, a una solución de metilhidrazina (17,57 g, 0,373 mol) en tolueno (150 ml). La mezcla de reacción se revolvió por 2 h a -50°C y a continuación se calentó durante una hora a temperatura ambiente. Después se mezcló la mezcla de reacción con hidróxido de sodio acuoso (al 10%, 210,7 g, 0,527 mol) y se calentó por 2 h en condiciones de reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente se separaron las fases. La fase de tolueno se extrajo con hidróxido de sodio acuoso (al 10%, 100 ml). Las fases acuosas se juntaron, se ajustaron a un pH de 1 con ácido clorhídrico (concentrado) y se enfriaron a 0°C. El sólido producido se filtró, se lavó con ciclohexano y se secó a 60°C al vacío. Se obtuvo ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il-carboxílico en una cantidad de 56,3 g con un pureza de 89 % (según HPLC cuantitativa) (rendimiento: 0,285 mol, 85 %). Mediante extracción del filtrado con acetato de etilo se obtuvieron 3,5 g más de un sólido que según HPLC cuantitativa se componía en hasta un 30 % de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il-carboxílico. <sup>1</sup>H-N MR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 3,85 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 7,12 (t, 1 H), 7,9 ppm (s, 1 H).

**Ejemplo de preparación V.3: ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarboxílico (procedimiento concertado)**

5 En una solución de éster metílico de ácido 3-piperidin-1-il-acrílico (al 99%, 29,0 g, 0,17 mol) y KF (industrial) (10,7 g, 0,25 mol) en tolueno (250 ml) a -30°C se introdujo difluoracetilfluoruro (18,7 g, 0,187 mol; al 98%). La mezcla de reacción se revolvió por 3 h a -30 °C. A continuación se calentó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua desionizada (200 ml). Después de separar las fases la fase acuosa se extrajo una vez con tolueno (100 ml). Las fases de tolueno se juntaron se concentraron al vacío a aproximadamente 300 ml. La solución de reacción obtenida de esta manera se adicionó a gotas, a -50 °C, a una solución de metilhidrazina (8,79 g, 0,187 mol) en tolueno (100 ml). La mezcla de reacción se revolvió por 2 h a -50°C y a continuación se calentó por una hora a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se mezcló con hidróxido de sodio acuoso (al 10%, 105,3 g, 0,263 mol) y se calentó por 2 h en condiciones de reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente se separaron las fases. La fase de tolueno se extrajo con hidróxido de sodio acuoso (al 10%, 100 ml). Las fases acuosas se juntaron, se ajustaron a un pH de 1 con ácido clorhídrico (concentrado) y se enfriaron a 0°C. El sólido producido se filtró, se lavó con ciclohexano y se secó al vacío a 60°C. Se obtuvo ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il-carboxílico en una cantidad de 29,1 g con una pureza de 89,4 % (según HPLC cuantitativa) (rendimiento: 88 %). Mediante extracción del filtrado con acetato de etilo se obtuvieron 1,4 g más de un sólido que, según HPLC cuantitativa, se componía en un 36 % de ácido 3-difluorometil-1-metil-1 H-pirazol-4-il-carboxílico.

**Ejemplo de preparación V.4: ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarboxílico (procedimiento concertado; NaF, industrial)**

El ensayo se realizó de manera análoga al ejemplo precedente pero en presencia de NaF como trampa de HF.

20 Se obtuvo ácido 3-difluorometil-1-metil-1 H-pirazol-4-il-carboxílico en una cantidad de 27,5 g con una pureza de 91,6 % (según HPLC cuantitativa) (rendimiento: 86 %). Mediante extracción del filtrado con acetato de etilo se obtuvieron 1,7 g más de un sólido que, según HPLC cuantitativa, se componía en 40 % de ácido 3-difluorometil-1-metil-1 H-pirazol-4-il-carboxílico.

**Ejemplo de preparación V.5: ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarboxílico (procedimiento concertado; metilhidrazina, acuosa)**

25 El ensayo se realizó de manera análoga al ejemplo V.3 aunque en presencia de metilhidrazina acusa al 35%.

Se obtuvo ácido 3-difluorometil-1-metil-1 H-pirazol-4-il-carboxílico en una cantidad de 24,1 g con una pureza de 70,8 % (según HPLC cuantitativa) (rendimiento: 61 %). Mediante extracción del filtrado con acetato de etilo se obtuvieron 5,3 g más de un sólido, el cual se componía según HPLC cuantitativa en 21 % de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il-carboxílico.

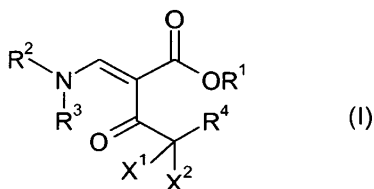
30 **Ejemplo de preparación V.6: ácido 3-trifluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-ilcarboxílico (procedimiento concertado)**

35 En una solución de éster metílico de ácido 3-piperidin-1-il-acrílico (al 97%, 25 g, 0,14 mol) y KF (12,5 g, 0,51 mol) en tolueno (250 ml) a -30°C se introdujo trifluoracetilfluoruro (18,3 g, 0,16 mol; 99,5 %). La mezcla de reacción se revolvió por 3 h a -30 °C y a continuación durante una hora se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua desionizada (400 ml). Después de separar las fases se extrajo la fase acuosa una vez con tolueno (200 ml). Las fases de tolueno se juntaron y se concentraron al vacío a aproximadamente 600 ml. La solución de reacción obtenida de esta manera se adicionó a gotas, a -50 °C, a una solución de metilhidrazina (7,4 g, 0,16 mol) en tolueno (150 ml). La mezcla de reacción se revolvió por 2 h a -50°C y a continuación se calentó durante una hora a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se mezcló con hidróxido de sodio acuoso (al 10%, 69,4 g, 0,17 mol) y se calentó por 2 h en condiciones de reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente se separaron las fases. La fase de tolueno se extrajo con hidróxido de sodio acuoso (al 10%, 100 ml). Las fases acuosas se juntaron, se ajustaron a un pH de 1 con ácido clorhídrico (concentrado) y se enfriaron a 0°C. El sólido producido se filtró, se lavó con ciclohexano y se secó a 60°C al vacío. Se obtuvo ácido 3-trifluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il-carboxílico en una cantidad de 21,8 g con una pureza de 98 % (según <sup>1</sup>H-NMR) (rendimiento: 0,12 mol, 81 %). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 3,95 (s, 3H), 8,45 ppm (s, 1 H).



## REIVINDICACIONES

1. Método para la preparación de compuestos de la fórmula (I),



donde

5  $R^1$  representa alquilo de  $C_1-C_6$ , haloalquilo de  $C_1-C_6$ , alqueniilo de  $C_2-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_{10}$  o bencilo, en cuyo caso ambos residuos mencionados de último están sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de halógeno, CN, nitro, alquilo de  $C_1-C_4$ , haloalquilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$  y haloalcoxi de  $C_1-C_4$ ;

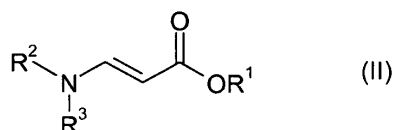
10  $R^2$  y  $R^3$ , independientemente entre sí, representan alquilo de  $C_1-C_6$ , haloalquilo de  $C_1-C_6$ , alqueniilo de  $C_2-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_{10}$  o bencilo, en cuyo caso los dos residuos mencionados de último están sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre halógeno, CN, nitro, alquilo de  $C_1-C_4$ , haloalquilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$  y haloalcoxi de  $C_1-C_4$ ; o

15  $R^2$  conjuntamente con  $R^3$  y el átomo de nitrógeno al cual ambos residuos están enlazados representan un residuo heterocíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituidos, el cual puede comprender, además del átomo de nitrógeno, 1, 2 o 3 heteroátomos más seleccionados entre O, N y S en calidad de miembros de anillo;

$R^4$  representa hidrógeno, flúor o cloro; y

$X^1$  y  $X^2$ , independientemente entre sí, representan flúor o cloro;

En el cual se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (II),



20 donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen uno de los significados dados previamente; con un compuesto de la fórmula  $X^1X^2R^4C-C(=O)-F$  en presencia de al menos un fluoruro de metal alcalino o de metal alcalino térreo.

2. Método según la reivindicación 1, en el que se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (II) con el compuesto de la fórmula  $X^1X^2R^4C-C(=O)-F$  en presencia de cantidades al menos equimolares de al menos un fluoruro de metal alcalino o alcalino térreo, respecto del compuesto de la fórmula (II).

25 3. Método según una de las reivindicaciones precedentes, en el que se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (II) con el compuesto de la fórmula  $X^1X^2R^4C-C(=O)-F$  en presencia de fluoruro de potasio.

4. Método según una de las reivindicaciones precedentes, en el cual se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (II) con difluoracetilfluoruro.

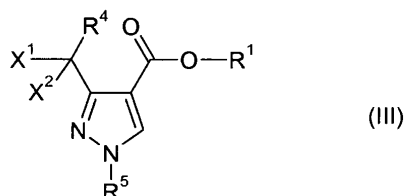
30 5. Método según una de las reivindicaciones precedentes, en cuyo caso la reacción del compuesto de la fórmula (II) con el compuesto de la fórmula  $X^1X^2R^4C-C(=O)-F$  se efectúa esencialmente de manera anhidra.

6. Método según una de las reivindicaciones precedentes, en cuyo caso  $R^2$  y  $R^3$  en los compuestos de las fórmulas (I) y (II), conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual están enlazados los dos residuos, forman un residuo heterocíclico de 5 a 10 miembros, opcionalmente sustituido, el cual además del átomo de nitrógeno puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos más seleccionados entre O, N y S en calidad de miembros de anillo.

7. Método según la reivindicación 6, en cuyo caso  $NR^2R^3$  representa un residuo heterocíclico de 5 o 6 miembros, opcionalmente sustituido, el cual además del átomo de nitrógeno puede tener otro heteroátomo seleccionado entre O, N y S en calidad de miembro de anillo.

8. Método según la reivindicación 7, en cuyo caso  $NR^2R^3$  representa pirrolidin-1-ilo, oxazolidin-3-ilo, 3-metilimidazolin-1-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo o 4-metilpiperazin-1-ilo.

9. Método para la preparación de ésteres halometilsustituídos de ácido pirazol-4-ilcarboxílico de la fórmula (III),



donde

10  $R^1$  representa alquilo de  $C_1-C_6$ , haloalquilo de  $C_1-C_6$ , alqueniilo de  $C_2-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_{10}$  o bencilo, en cuyo caso los dos residuos mencionados de último están sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre sí de halógeno, CN, nitro, alquilo de  $C_1-C_4$ , haloalquilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$  y haloalcoxi de  $C_1-C_4$ ;

$R^4$  representa hidrógeno, flúor o cloro;

15  $R^5$  representa hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , haloalquilo de  $C_1-C_6$ , cicloalquilo de  $C_3-C_{10}$ , fenilo o bencilo, en cuyo caso los tres residuos mencionados de último están sin sustituir o tienen 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de halógeno, CN, nitro, alquilo de  $C_1-C_4$ , haloalquilo de  $C_1-C_4$ , alcoxi de  $C_1-C_4$  y haloalcoxi de  $C_1-C_4$ ; y  $X^1$  y  $X^2$ , independientemente entre sí, representan flúor o cloro; el cual comprende

a) proporcionar un compuesto de la fórmula (I) mediante un método según una de las reivindicaciones 1 a 8, y

b) hacer reaccionar el compuesto proporcionado de la fórmula (I) con un compuesto de hidrazina de la fórmula (IV),

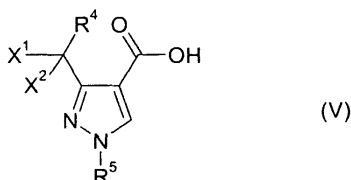


donde  $R^5$  tiene uno de los significados indicados antes.

10. Método según la reivindicación 9, en el que  $R^5$  en los compuestos de las fórmulas (III) y (IV) representa alquilo de  $C_1-C_4$ .

25 11. Método según una de las reivindicaciones 9 o 10, en el que el compuesto de la fórmula (I) se proporciona en forma de una mezcla de reacción obtenida por un método según una de las reivindicaciones 1 a 10 sin aislamiento previo del compuesto de la fórmula (I).

12. Método para la preparación de ácidos pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (V),



30 donde  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X^1$  y  $X^2$  tienen uno de los significados dados previamente, que comprende proporcionar un compuesto de la fórmula (III) mediante un método según una de las reivindicaciones 9 a 11 y hacer reaccionar el compuesto proporcionado de la fórmula (III) mediante hidrólisis.

13. Método según la reivindicación 12 en el que se hace reaccionar el compuesto de la fórmula (III) en forma de una mezcla de reacción proporcionada por un método según una de las reivindicaciones 9 a 11 sin aislar previamente el compuesto de la fórmula (III) por hidrólisis.

5 14. Método según una de las reivindicaciones 12 o 13, en cuyo caso la hidrólisis se efectúa en presencia de una solución de hidróxido de metal alcalino o de una solución de hidróxido de metal alcalino térreo.