

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 280**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.10.2005 E 05795607 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 1805145**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de pirazoles**

30 Prioridad:

21.10.2004 CH 17502004

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

27.03.2013

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)
SCHWARZWALDALLEE 215
4058 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**WALTER, HARALD;
CORSI, CAMILLA;
EHRENFREUND, JOSEF;
LAMBERTH, CLEMENS y
TOBLER, HANS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 399 280 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de pirazoles

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la N-alkilación regioselectiva de pirazoles sustituidos y al uso de fosfatos de trialquilo o fosfonatos de trialquilo en la N-alkilación regioselectiva de pirazoles sustituidos.

10 Los pirazoles sustituidos N-alkilados, por ejemplo éster etílico del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, son intermedios valiosos en la preparación de fungicidas, como se describe, por ejemplo, en la patente internacional WO 03/074491.

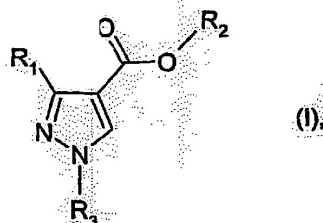
15 Según la patente internacional WO 95/25099, se pueden preparar pirazoles sustituidos N-alkilados haciendo reaccionar los correspondientes pirazoles sustituidos con haluros de alquilo en condiciones básicas. El uso de haluros de alquilo en la N-alkilación de pirazoles sustituidos es problemático, sin embargo, debido a sus propiedades tóxicas. Además, esos compuestos son caros y, además, sólo presentan un bajo grado de regioselectividad - respecto a los dos átomos de nitrógeno del anillo de pirazol. Por esas razones, tales procedimientos son inadecuados en particular para preparación a gran escala de pirazoles sustituidos N-alkilados.

20 Según la patente japonesa JP-2000-044541, se pueden preparar pirazoles sustituidos N-alkilados haciendo reaccionar los correspondientes pirazoles sustituidos con ésteres dialquílicos del ácido carboxílico, con adición de una base. El uso de ésteres dialquílicos del ácido carboxílico no es deseable, debido a que esos compuestos son de baja reactividad y es, por lo tanto, en general necesario aumentar la reactividad de los pirazoles sustituidos por adición de una base. Además, la regioselectividad de dicha N-alkilación depende en general de la naturaleza química de los sustituyentes en el anillo de pirazol, así que las N-alkilaciones usando ésteres dialquílicos del ácido carboxílico en algunos casos presentan una regioselectividad insatisfactoria.

La patente de EE.UU. 5523280 describe ciertos fenilpirazoles.

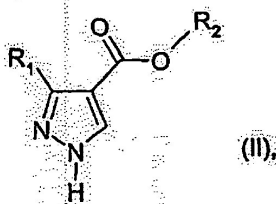
30 El objeto de la presente invención es, por lo tanto, proporcionar un nuevo procedimiento para la preparación de pirazoles sustituidos N-alkilados que evite las desventajas de los procedimientos conocidos mencionados anteriormente y hace posible preparar esos compuestos con altos rendimientos y buena calidad de una manera económicamente ventajosa y de manipulación fácil.

35 La presente invención de acuerdo con esto se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula I:



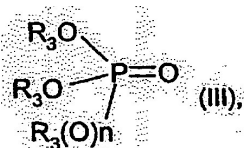
en la que R₁ es difluorometilo; R₂ es alquilo C₁-C₆ y R₃ es metilo o etilo,

40 por reacción de un compuesto de fórmula II:



en la que los sustituyentes son como se define para la fórmula I, con un compuesto de fórmula III:

45



en la que R_3 es como se define para la fórmula I y n es 0 ó 1.

5 Los grupos alquilo que aparecen en las definiciones de sustituyentes anteriores pueden ser cadena lineal o cadena ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o terc-butilo, preferiblemente metilo o etilo. El halógeno es, en general, flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor. Los grupos haloalquilo C_1-C_4 proceden de los grupos alquilo C_1-C_4 mencionados y son preferiblemente difluorometilo o trifluorometilo.

10 El procedimiento según la invención es adecuado preferiblemente para la preparación de compuestos de fórmula I en la que:

R_1 es difluorometilo;

15 R_2 es metilo o etilo y/o

R_3 es metilo.

20 El procedimiento según la invención es muy especialmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula I en la que R_1 es difluorometilo; R_2 es etilo y R_3 es metilo.

En procedimientos preferidos, se hacen reaccionar compuestos de fórmula II con compuestos de fórmula III en la que n es 1.

25 En procedimientos especialmente preferidos, se hacen reaccionar compuestos de fórmula II con compuestos de fórmula III en la que n es 1 y R_3 es metilo.

La reacción según la invención se realiza preferiblemente en un intervalo de temperatura de desde 100°C a 200°C, especialmente de 150°C a 200°C.

30 La reacción según la invención se puede realizar en un disolvente inerte, anhidro. Son disolventes adecuados, por ejemplo, xileno, mesitileno, terc-butilbenceno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, Decalina, dibutil éter, dipentil éter, difenil éter y anisol. La reacción según la invención se realiza preferiblemente sin disolvente.

35 En las reacciones según la invención, se usan compuestos de fórmula III en cantidades equimolares o en exceso respecto a los compuestos de fórmula II, preferiblemente en un exceso hasta 30 veces, especialmente en un exceso hasta 10 veces, más especialmente en un exceso de 2 veces a 8 veces.

40 El procedimiento según la invención es muy especialmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula I en la que R_1 es difluorometilo, R_2 es etilo y R_3 es metilo, por reacción de un compuesto de fórmula II en la que R_1 es difluorometilo y R_2 es etilo con un compuesto de fórmula III en la que R_3 es metilo y n es 1, en un intervalo de temperatura de desde 150°C a 200°C, sin disolvente, usándose el compuesto de fórmula III en un exceso de 2 veces a 8 veces respecto al compuesto de fórmula II.

45 Los compuestos de fórmula II son conocidos o se pueden preparar de manera análoga a procedimientos conocidos en la bibliografía. Por ejemplo, dichos compuestos se pueden preparar a partir de los ésteres de ácido 3-oxo-carboxílico en que están basados mediante una síntesis en dos etapas por reacción con ortoformiato de trimetilo y reacción posterior con hidrazina. Dichas reacciones se describen, por ejemplo, en la patente japonesa JP-2000-044541. Una ruta de síntesis más para la preparación de compuestos de fórmula II se describe en la patente japonesa JP-2001-322983, en la que, por ejemplo, se prepara éster etílico del ácido 3-trifluoro-metil-1H-pirazol-4-carboxílico partiendo de éster etílico del ácido 3-cloro-4,4,4-trifluoro-2-formil-2-butenico por reacción con hidrazina.

50 Se conocen compuestos de fórmula III como agentes alquilantes y están comercialmente disponibles. Por ejemplo, la N-alquilación de heterociclos que contienen nitrógeno no sustituidos se describe en el Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 21, 2.506-2.508 (1.973) y en Bulletin of the Chemical Society of Japan, 50, 1.510-1.512 (1.977). No se hace mención de dichos agentes alquilantes con propiedades regioselectivas en la N-alquilación de pirazoles.

60 La presente invención se refiere también al uso de compuestos de fórmula III en la alquilación regioselectiva de compuestos de fórmula II.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la alquilación regioselectiva de compuestos de fórmula II, en la que se usa un compuesto de fórmula III como agente alquilante.

65 La presente invención se ilustra con la ayuda de los siguientes Ejemplos:

Ejemplo P1: Preparación de éster etílico del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico:

Una mezcla de 5,7 g de éster etílico del ácido 3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (30 mmol) y 25 ml de fosfato de trimetilo (214 mmol) se agita a una temperatura de 180°C durante 18 horas. Después se añaden 250 ml de una mezcla de hielo-agua. El producto de reacción resultante se filtra, se lava con agua y se disuelve en 50 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con 50 ml de disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Se obtienen 3,9 g (64% del teórico) de éster etílico del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en la forma de cristales (p.f. 59-60°C).

Ejemplo P2: Preparación de éster etílico del ácido 3-trifluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (Ejemplo de referencia)

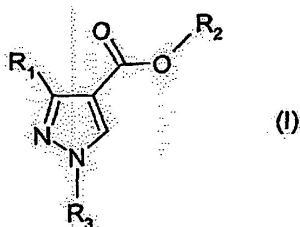
Se agita una mezcla de 4,16 g de éster etílico del ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (20 mmol) y 10 ml de fosfato de trimetilo (86,4 mmol) a una temperatura de 180°C durante 16 horas. Después se añaden 200 ml de una mezcla de hielo-agua. El producto de reacción resultante se filtra, se lava con agua y se disuelve en 50 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica dos veces con 50 ml de disolución saturada de cloruro de sodio cada vez y se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Se obtienen 4,0 g (90% del teórico) de éster etílico del ácido 3-trifluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en la forma de cristales (p.f. 55-57°C).

Ejemplo P3: Preparación de éster etílico del ácido 3-trifluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (Ejemplo de referencia):

Se agita una mezcla de 2,08 g de éster etílico del ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (10 mmol) y 2,3 ml de fosfato de trimetilo (20 mmol) a una temperatura de 180°C durante 16 horas. Después se añaden 200 ml de una mezcla de hielo-agua. El producto de reacción resultante se filtra, se lava con agua y se disuelve en 50 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica dos veces con 50 ml de disolución saturada de cloruro de sodio cada vez y se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación. Se obtienen 1,9 g (86% del teórico) de éster etílico del ácido 3-trifluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico en la forma de cristales (p.f. 55-57°C).

Los siguientes compuestos de fórmula I se pueden preparar sobre la base de los Ejemplos anteriores:

Tabla 1: Compuestos de fórmula I



35

Comp. N°	R ₁	R ₂	R ₃
A1	CF ₂ H	CH ₂ CH ₃	CH ₃
A2	CF ₂ H	CH ₃	CH ₃
A3	CF ₂ H	CH ₃	CH ₂ CH ₃
A4	CF ₂ H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
A5	CF ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃
A6	CF ₃	CH ₃	CH ₃
A7	CF ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃
A8	CF ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃

(referencia)

(referencia)

(referencia)

(referencia)

La presente invención hace posible que se alquilen pirazoles sustituidos de una manera controlada con un rendimiento alto, con un alto grado de regioselectividad y a bajo coste.

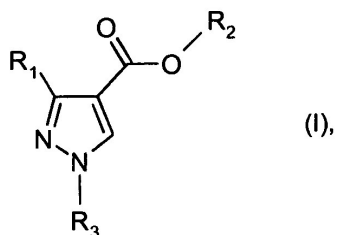
Una ventaja más de la presente invención es que los pirazoles sustituidos pueden ser alquilados sin adición de bases.

Los materiales de partida para el procedimiento de la presente invención se distinguen por una fácil accesibilidad y facilidad de manipulación y también son económicos.

5 En una realización preferida de la invención, el procedimiento se realiza sin un disolvente, constituyendo tal realización una variante especialmente económica del procedimiento según la invención.

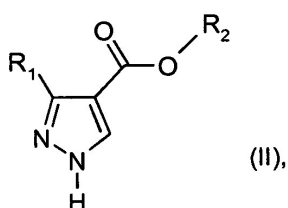
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I:

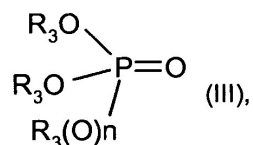


5 en la que R₁ es difluorometilo; R₂ es alquilo C₁-C₆ y R₃ es metilo o etilo,

en la que un compuesto de fórmula II:



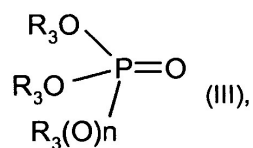
10 en la que R₁ y R₂ son como se define para la fórmula I, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III:



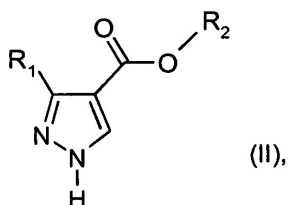
15 en la que R₃ es como se define para la fórmula I y n es 0 ó 1.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la reacción se realiza sin adición de un disolvente.

3. Uso de un compuesto de fórmula III:



20 en la que R₃ y n son como se define en la reivindicación 1, en la alquilación regioselectiva de un compuesto de fórmula II:



25 en la que R₁ y R₂ son como se define en la reivindicación 1.

4. Un procedimiento o uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₁ es difluorometilo; R₂ es etilo y R₃ es metilo.