

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 409 605**

51 Int. Cl.:

C07D 213/82 (2006.01)

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 231/16 (2006.01)

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 233/57 (2006.01)

C07C 233/64 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2009 E 09742078 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2285779**

54 Título: **Procedimiento para la producción de arilcarboxamidas**

30 Prioridad:

08.05.2008 EP 08155888

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

27.06.2013

73 Titular/es:

**BASF SE (100.0%)
67056 Ludwigshafen, DE**

72 Inventor/es:

**REICHERT, WOLFGANG;
KORADIN, CHRISTOPHER;
SMIDT, SEBASTIAN PEER;
MAYWALD, VOLKER;
WOLF, BERND;
RACK, MICHAEL;
ZIERKE, THOMAS y
KEIL, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

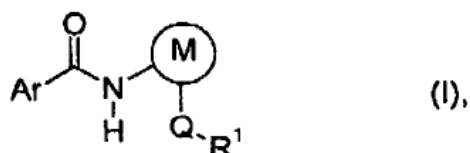
ES 2 409 605 T3

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 producción de arilcarboxamidas

La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de arilcarboxamidas de fórmula (I)



5 en la que los sustituyentes tienen los siguientes significados:

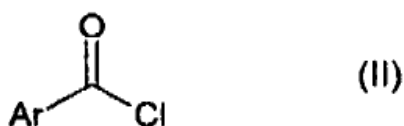
Ar es anillo de fenilo, piridilo o pirazolilo de mono a trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí de halógeno, alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄;

M es tienilo o fenilo, que puede portar un sustituyente halógeno;

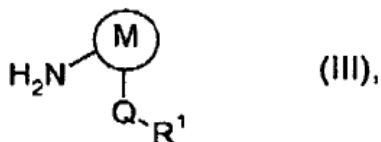
Q es un enlace directo, ciclopropileno, un anillo de biciclo[2.2.1]heptano o biciclo[2.2.1]hepteno condensado;

10 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, fenilo de mono a trisustituido, seleccionándose los sustituyentes independientemente entre sí de halógeno y trifluorometilto, o ciclopropilo;

mediante la reacción de un cloruro de ácido de fórmula (II)



15 con una arilamina (III)



en un disolvente no acuoso adecuado, en el que, en ausencia de una base auxiliar,

a) se dispone previamente el cloruro de ácido (II),

b) se establece una presión de desde 0 hasta 700 mbar,

20 c) se añade de manera dosificada la arilamina (III), de modo que la razón molar de (II) con respecto a (III) asciende a de 0,9:1 a 1,1:1 y

d) se aísla el producto de valor.

25 C. Cativiela *et al.* en Journal of Heterocyclic Chemistry, volumen 19, 1982, págs. 1093-1097, describe un procedimiento para la producción de N-fenil-2-metoxi-3-piridincarboxamida mediante la reacción de cloruro de ácido 2-cloronicotínico con anilina en 1,4-dioxano. La reacción tiene lugar a presión normal, añadiéndose el cloruro de ácido a la disolución de amina.

A partir del documento JP-A 2001/172276 se conoce que pueden hacerse reaccionar cloruros de ácidos alquil o fenilcarboxílicos a presión reducida con arilaminas. Las reacciones descritas se realizan sin base auxiliar, pero sí en disoluciones muy diluidas. Sin embargo, para una producción a escala industrial de las arilcarboxamidas (I) este

procedimiento es inadecuado debido a las grandes cantidades de disolvente. No es posible un modo de funcionamiento concentrado, ya que éste lleva a apelmazamiento y problemas de mezclado, con lo que disminuye mucho el rendimiento del producto de valor.

- 5 Otros procedimientos descritos en la bibliografía para la producción de carboxamidas a partir de cloruro de ácido y arilamina sin el uso de una base auxiliar (véase por ejemplo Journal of Combinatorial Chemistry (2003), 5(3), 253-259, Structural Chemistry (2006), 17(2), 241-247 y el documento JP-A 1973/049217) no son útiles a escala industrial, porque producen los productos de valor deseados sólo con bajos rendimientos.

La invención se basaba por consiguiente en el objetivo de proporcionar un procedimiento útil a escala industrial para la producción de las arilcarboxamidas (I).

- 10 Según esto, se encontró que las arilcarboxamidas (I) pueden obtenerse con rendimientos elevados, al, en ausencia de una base auxiliar

a) disponer previamente el cloruro de ácido (II),

b) establecer una presión de desde 0 hasta 700 mbar,

c) añadir de manera dosificada la arilamina (III) en cantidad aproximadamente estequiométrica y

- 15 d) aislar el producto de valor.

Los cloruros de ácido (II) o bien pueden obtenerse de manera comercial o bien pueden producirse por ejemplo según R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, editoriales Wiley-VCH, 2ª edición 1999, páginas 1929 y ss.

- 20 Las arilaminas (III) pueden obtenerse en general mediante hidrogenación de los compuestos nitroaromáticos correspondientes. Datos más concretos pueden tomarse de, por ejemplo, R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, editoriales Wiley-VCH, 2ª edición 1999, páginas 821 y ss.

El término "halógeno" designa en cada caso flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor o cloro.

- 25 "Alquilo C₁-C₆", tal como se usa en el presente documento, designa un grupo hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente de 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, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y sus isómeros. Alquilo C₁-C₄ comprende por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

- 35 "Haloalquilo C₁-C₄" representa un resto alquilo C₁-C₄ parcial o totalmente halogenado, en el que el/los átomo(s) de halógeno es/son en particular flúor, cloro y/o bromo, es decir por ejemplo clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-1,1,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2-bromo-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 1,1,2,2-tetracloroetilo, pentafluoro-1-propilo, 1,1,2,3,3,3-hexafluoro-1-propilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propilo, heptafluoro-1-propilo, heptafluoro-2-propilo, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-butilo o nonafluoro-1-butilo, en particular representa halometilo, de manera especialmente preferida representa CH(F)₂ y CF₃.

- 40 "Alcoxilo C₁-C₄" representa metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, 1-metiletoxilo, n-butoxilo, 1-metilpropoxilo, 2-metilpropoxilo o 1,1-dimetiletoxilo, en particular representa 1-metiletoxilo.

- 45 "Haloalcoxilo C₁-C₄" representa un resto alcoxilo C₁-C₄ parcial o totalmente halogenado, en el que el/los átomo(s) de halógeno es/son en particular flúor, cloro y/o bromo, es decir por ejemplo OCH₂Cl, OCH₂Br, OCHCl₂, OC(Cl)₃, OCH₂F, OCHF₂, OCF₃, OCHFCl, OCFCl₂, OCF₂Cl, OCHCl-CH₃, OCHBr-CH₃, OCHF-CH₃, OCH₂-CH₂F, OCH₂-CHF₂, OCH₂-CHFCI, OCH₂-CF₃, OCF₂-CHFCI, OCH₂-CF₂Cl, OCH₂-CF₂Br, OCH₂-CFCl₂, OCH₂-C(Cl)₃, OCF₂-CHF₂, OC(Cl)₂-CHCl₂, OC₂F₅, OCH₂-CF₂-CHF₂, OCF₂-CHF-CF₃, OCH(CF₃)₂, O(n-C₃F₇), OCF(CF₃)₂, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-butoxilo o nonafluoro-1-butoxilo, en particular representa OCF₂-CHF-CF₃.

Se prefiere la producción de las siguientes arilcarboxamidas (I):

benodanil, bixafen, boscalida, flutolanil, mepronilo, pentiopirad,

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

N-(3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-1,3-dimetil-pirazol-4-il-carboxamida,

N-(3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-1,3-dimetil-5-fluoro-pirazol-4-il-carboxamida,

5 N-(3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-il-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15 N-(2',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-1,3-dimetil-pirazol-4-il-carboxamida,

N-(2',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-1,3-dimetil-5-fluoro-pirazol-4-il-carboxamida,

N-(2',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-il-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

30 N-(3',4'-difluoro-3-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,

N-(3'-cloro-4'-fluoro-3-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,

- N-(3',4'-dicloro-4-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-(3',4'-difluoro-4-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-(3',4'-dicloro-4-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-(3',4'-difluoro-4-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 5 N-(3'-cloro-4'-fluoro-4-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-(3',4'-difluoro-5-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-(3',4'-difluoro-5-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida.
 10 N-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-(3'-cloro-4'-fluoro-5-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-(4'-fluoro-4-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-(4'-fluoro-5-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-(4'-cloro-5-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 15 N-(4'-metil-5-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-(4'-fluoro-5-fluorobifenil-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-(4'-cloro-5-fluorobifenil-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-(4'-metil-5-fluorobifenil-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-(4'-fluoro-6-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 20 N-[2-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxi)-fenil]-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-[4'-(trifluorometiltio)-bifenil-2-il]-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-[4'-(trifluorometiltio)-bifenil-2-il]-1-metil-3-trifluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 3-(difluorometil)-1-metil-N-[1,2,3,4-tetrahidro-9-(1-metiletil)-1,4-metanonaftalen-5-il]-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-(3'-cloro-5-fluorobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,
 25 N-(4'-cloro-5-fluorobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,
 N-(4'-clorobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,
 N-(4'-bromobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,
 N-(4'-yodobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida.
 N-(3',5'-difluorobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,
 30 N-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,
 N-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,

N-(2-yodo-4-fluoro-fenil)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida y

N-[2-(1,3-dimetilbutil)-fenil]-1,3-dimetil-5-fluoro-1H-pirazol-4-il-carboxamida.

A este respecto, se prefieren especialmente las carboxamidas (I), en las que

5 Ar representa un anillo de piridilo o pirazolilo de mono a trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí de halógeno, alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄. Se prefieren muy especialmente las carboxamidas (I), en las que Ar representa un anillo de pirazolilo di o trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí de halógeno, alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄, en particular flúor, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo.

10 La ejecución de reacción tiene lugar según la invención sin base auxiliar en un disolvente orgánico, que está en su mayor parte libre de agua. A este respecto, por un contenido en agua reducido se entiende aproximadamente de 0,5 g a 5 g de agua por mol de cloruro de ácido (II) utilizado. Deben evitarse cantidades de agua mayores, ya que el agua conduciría a un consumo elevado de sustancias utilizadas.

15 Disolventes útiles son, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, o-, m-, p-xileno, mesitileno, etilbenceno y clorobenceno, hidrocarburos alifáticos halogenados tales como tetracloroetano y dicloroetileno, éteres tales como metil-terc-butiletilo, tetrahidrofurano y dioxano o mezclas de los disolventes mencionados. Disolventes especialmente preferidos son los hidrocarburos aromáticos, en particular tolueno y o-, m-, p-xileno.

Según la invención se dispone previamente el cloruro de ácido (II), se establece la presión deseada y se añade de manera dosificada la arilamina (III). A este respecto, por añadir de manera dosificada se entiende la adición tanto en porciones como también continua de (III)

20 a) sobre la superficie de la disolución de (II) o

b) directamente en la disolución de (II), designado como "ejecución de reacción sumergida".

La presión se selecciona por regla general de tal manera que la mezcla de reacción hierva.

Normalmente se trabaja a una presión de entre 0 y 700 mbar y una temperatura de reacción de desde 20 hasta 120°C, preferiblemente a de 200 a 600 mbar y de 70 a 100°C, en particular a de 350 a 450 mbar y de 80 a 90°C.

25 El cloruro de ácido (II) y la arilamina (III) se utilizan aproximadamente en cantidad equimolar o uno de los componentes en un ligero exceso hasta del 10% molar. Por consiguiente, la razón molar de (III) con respecto a (II) se encuentra por regla general en de 0,9:1 a 1,1:1, preferiblemente en aproximadamente de 1,0 a 1,1.

30 La adición de manera dosificada de (III), preferiblemente disuelta en el disolvente orgánico, en el que también está dispuesto previamente (II), tiene lugar habitualmente en el transcurso de desde 0,5 hasta 20 horas, en particular de 2 a 10 horas, de manera especialmente preferida de 3 a 5 horas.

La liberación de la carboxamida (I) de la mezcla de reacción tiene lugar preferiblemente mediante cristalización directa o mediante tratamiento de la mezcla de reacción con una base adecuada y posterior cristalización, por ejemplo a de (-20) a 20°C.

35 Como bases son adecuadas para esto hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio y de potasio, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio y de potasio, hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio y de potasio, fosfatos de metales alcalinos tales como fosfato de sodio y de potasio, hidrogenofosfatos de metales alcalinos tales como hidrogenofosfato de sodio y de potasio, dihidrogenofosfatos de metales alcalinos tales como hidrogenofosfato de sodio y de potasio, así como bases nitrogenadas tales como amoníaco.

40 Se prefieren especialmente los hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio y de potasio, carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio y de potasio así como los hidrogenocarbonatos de metales alcalinos tales como hidrogenocarbonato de sodio y de potasio.

45 Las bases pueden utilizarse en forma sólida o en forma de sus disoluciones acuosas habituales en el mercado. Preferiblemente se usa una disolución acuosa a del 1 al 20% en peso, estando dimensionada la cantidad de tal manera que el valor de pH de la disolución se encuentre en de 3 a 12, preferiblemente de 7 a 10.

El producto de valor cristalino puede separarse finalmente por medio de métodos habituales, por ejemplo filtración.

Los productos (I) del procedimiento son principios activos valiosos en la protección fitosanitaria.

Ejemplos de realización:

Ejemplo 1

Síntesis de (3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

- 5 Se disolvieron 100,0 g (0,504 mol, 98% de pureza) de cloruro de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico a 25°C en 257,2 g de tolueno. Se evacuó la disolución hasta 400 mbar y se calentó hasta 85°C. A continuación se añadieron de manera dosificada a lo largo de 3 horas 492,8 g de disolución (0,499 mol, al 23%) de 3',4',5'-trifluoro-bifenil-2-il-amina en tolueno, tras lo cual se agitó posteriormente 1 hora más. Tras ventilar y enfriar con un gradiente de 10°C/h hasta 25°C, se agitó durante la noche. A continuación se enfrió hasta 0°C, se separaron por filtración los componentes sólidos, se lavaron con tolueno frío y se secaron a 80°C a presión reducida. El
10 rendimiento (sin tratamiento adicional de la disolución madre) era de 177,7 g (92%).

Ejemplo 1a (ensayo comparativo)

Síntesis de (3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (ejecución de reacción análoga al ejemplo 1 del documento JP-A 2001/172276, pág. 10)

- 15 Se disolvieron 19,0 g (0,085 mol, 99,8% de pureza) de 3',4',5'-trifluoro-bifenil-2-il-amina en 400,0 g de tolueno. A lo largo de 1 min. se añadieron 17,7 g (0,089 mol, al 98,1%) de cloruro de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico a 25°C. A continuación se evacuó la mezcla de reacción hasta 72 mbar y se calentó durante 3 horas hasta 40°C. Tras 15 min. se formó un sólido de color blanco, que en el transcurso adicional se transformó en una suspensión de tipo gel, viscosa. Tras enfriar hasta 0°C se filtró en una frita de vidrio (muy despacio, obstrucciones) y
20 se lavó la torta de filtrado con tolueno frío. Se secó el residuo a presión reducida y proporcionó 15,0 g de una mezcla de clorhidrato de 3',4',5'-trifluoro-bifenil-2-il-amina (40% en peso) y (3',4',5'-trifluoro-bifenil-2-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (48% en peso). La disolución madre (375,0 g) contenía un 2,8% en peso de (3',4',5'-trifluoro-bifenil-2-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico. Por consiguiente, ateniéndose a las cifras el rendimiento ascendía a aproximadamente el 54%.

Ejemplo 2

Síntesis de (3',5'-difluorobifenil-2-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

- Se disolvieron 38,9 g (0,196 mol, 98% de pureza) de cloruro de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico a 25°C en 100,0 g de tolueno. Se evacuó la disolución hasta 400 mbar y se calentó hasta 85°C. A continuación se añadieron de manera dosificada a lo largo de 1,5 horas 173,0 g de disolución (0,194 mol, al 23%) de 3',4'-difluoro-
30 bifenil-2-il-amina en tolueno y se agitó posteriormente la mezcla de reacción 1 hora. Tras ventilar y enfriar hasta temperatura ambiente se concentró a presión reducida hasta aproximadamente 100 ml de volumen. Se separó por filtración la fracción sólida, se lavó con n-hexano y se secó a 85°C a presión reducida. El rendimiento (sin tratamiento adicional de la disolución madre) era de 46,5 g (66%).

Ejemplo 3

- 35 Síntesis de (3',4',5'-trifluoro-bifenil-2-il)-amida del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico

- Se disolvieron 79,1 g (0,494 mol, 99% de pureza) de cloruro de ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico a 25°C en 257,2 g de tolueno. Se evacuó la disolución hasta 400 mbar y se calentó hasta 85°C. A continuación se añadieron de manera dosificada a lo largo de 3 horas 483,0 g de disolución (0,489 mol, al 23%) de 3',4',5'-trifluoro-bifenil-2-il-
40 amina en tolueno y se agitó posteriormente la mezcla de reacción 1 hora. Tras ventilar y enfriar hasta 70°C, se enfrió con un gradiente de enfriamiento de 5°C/h hasta 20°C y se agitó durante la noche. A continuación se enfrió hasta 0°C, se separó por filtración la fracción sólida, se lavó con tolueno frío y se secó a 80°C a presión reducida. El rendimiento (sin tratamiento adicional de la disolución madre) era de 155,4 g (92%).

Ejemplo 4

Síntesis de (2-cloro-fenil)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

- 45 Se disolvieron 80,0 g (0,403 mol, 98% de pureza) de cloruro de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico a 25°C en 257,2 g de tolueno. Se evacuó la disolución hasta 400 mbar y se calentó hasta 85°C. A continuación se añadieron de manera dosificada a lo largo de 3 horas 221,3 g de disolución (0,399 mol, al 23%) de 2-cloro-anilina en

tolueno y se agitó posteriormente la mezcla de reacción 1 hora. Tras ventilar y enfriar con un gradiente de 10°C/h hasta 20°C se agitó durante la noche. A continuación se enfrió hasta 0°C, se separó por filtración la fracción sólida, se lavó con tolueno frío y se secó a 80°C a presión reducida. El rendimiento (sin tratamiento adicional de la disolución madre) era de 105 g (92%).

5 Ejemplo 5

Síntesis de (3',4'-dicloro-5-fluoro-bifenil-2-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvieron 5,6 g (0,029 mol, 98% de pureza) de cloruro de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico a 25°C en 10,4 g de tolueno. Se evacuó la disolución hasta 400 mbar y se calentó hasta 85°C. A continuación se añadieron de manera dosificada a lo largo de 5 minutos 7,8 g (0,030 mol, aproximadamente al 92%) de 3',4'-dicloro-5-fluoro-bifenil-2-il-amina, disuelta en 28 g de tolueno, y se agitó posteriormente la mezcla de reacción 1 hora. Tras ventilar y enfriar hasta 25°C durante la noche se enfrió adicionalmente hasta 0°C, se separó por filtración la fracción sólida, se lavó con tolueno frío y se secó a 80°C a presión reducida. El rendimiento (sin tratamiento adicional de la disolución madre) era de 8,1 g (71%).

Ejemplo 6

15 Síntesis de (2-biciclopropil-2-il-fenil)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvieron 16,7 g (0,086 mol, 98% de pureza) de cloruro de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico a 25°C en 48,0 g de tolueno. Se evacuó la disolución hasta 400 mbar y se calentó hasta 85°C. A continuación se añadieron de manera dosificada a lo largo de 45 min. 15,0 g (0,087 mol) de 2-biciclopropil-2-il-fenilamina, disuelta en 51,6 g de tolueno, y se agitó posteriormente la mezcla de reacción 1 h. Tras ventilar y enfriar hasta 25°C se agitó durante la noche. A continuación se concentró la mezcla a presión reducida y se secó. El rendimiento era de 27,3 g (96%).

Ejemplo 7

Síntesis de (9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il)-amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

25 Se disolvieron 15,1 g (0,0752 mol, 96,5% de pureza) de cloruro de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico a 25°C en 100 ml de tolueno. Se evacuó la disolución hasta 350 mbar y se calentó hasta 85°C. A continuación se añadieron de manera dosificada a lo largo de 60 min. 20 g de disolución (0,074 mol, 75%; mezcla de isómeros sin/anti 65:10) de 9-isopropil-1,2,3,4-tetrahidro-1,4-metano-naftalen-5-il-amina, disuelta en 100 ml de tolueno, y se agitó posteriormente la mezcla de reacción 1 hora. Tras ventilar y enfriar hasta 25°C se agitó durante la noche. A continuación se concentró la mezcla a presión reducida y se secó. El rendimiento era de 31,3 g; según ¹H-RMN al 70% (82%).

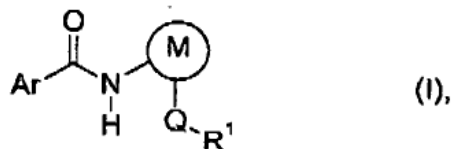
Ejemplo 8

Síntesis de 2-cloro-N-(4'-cloro-bifenil-2-il)nicotinamida

35 Se disolvieron 100,0 g (0,557 mol, 98% de pureza) de cloruro de ácido 2-cloronicotínico a 25°C en 80,0 g de tolueno. Se evacuó la disolución hasta 200 mbar y se calentó hasta 95°C. A continuación se añadieron de manera dosificada a lo largo de 2,5 horas 396,8 g de disolución (0,541 mol, al 28%) de 4'-cloro-bifenil-2-il-amina en xileno y se agitó posteriormente la mezcla de reacción 1 hora. Tras ventilar y enfriar hasta 87°C se inoculó 1 g de 2-cloro-N-(4'-cloro-bifenil-2-il)nicotinamida y se mantuvo la temperatura durante 1 hora. A continuación se enfrió con un gradiente de 5°C/h hasta 25°C. Tras enfriar adicionalmente hasta 10-15°C, se separó por filtración la fracción sólida, se lavó con xileno frío y se secó a 80°C a presión reducida. El rendimiento (sin tratamiento adicional de la disolución madre) era de 166,4 g (73%). La HPLC muestra el producto deseado y el producto doblemente acilado en una razón de 85:15% en superficie.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de arilcarboxamidas de fórmula (I)



en la que los sustituyentes tienen los siguientes significados:

5 Ar es anillo de fenilo, piridilo o pirazolilo de mono a trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí de halógeno, alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄;

M es tienilo o fenilo, que puede portar un sustituyente halógeno;

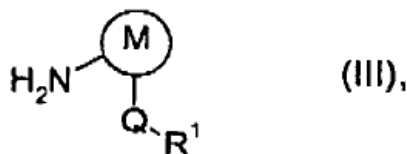
Q es un enlace directo, ciclopropileno, un anillo de biciclo[2.2.1]heptano o biciclo[2.2.1]hepteno condensado;

10 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄, fenilo de mono a trisustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí de halógeno y trifluorometilto, o ciclopropilo;

mediante la reacción de un cloruro de ácido de fórmula (II)



con una arilamina (III)



15 en un disolvente no acuoso adecuado,

caracterizado porque, en ausencia de una base auxiliar,

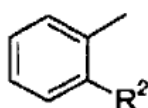
a) se dispone previamente el cloruro de ácido (II),

b) se establece una presión de desde 0 hasta 700 mbar,

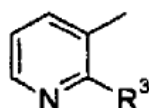
20 c) se añade de manera dosificada la arilamina (III), de modo que la razón molar de (II) con respecto a (III) asciende a de 0,9:1 a 1,1:1 y

d) se aísla el producto de valor.

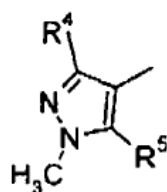
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que Ar es un anillo de fenilo, piridilo o pirazolilo



(a)



(b)



(c)

y

R² representa halógeno, metilo o trifluorometilo;

R³ representa halógeno;

R⁴ representa alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ y

5 R⁵ representa hidrógeno o halógeno.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que M representa fenilo, Q representa ciclopropileno y R¹ representa ciclopropilo.

10 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que M representa fenilo, Q representa un enlace y R¹ representa isopropoxilo o fenilo sustituido de 1 a 3 veces, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí de halógeno y trifluorometilitio.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que M representa un fenilo sustituido con halógeno, Q representa un enlace y R¹ representa hidrógeno o fenilo sustituido de 1 a 3 veces con halógeno.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la arilcarboxamida es benodanil, bixafen, boscalida, flutolanil, mepronilo, pentiopirad,

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

N-(3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-1,3-dimetil-pirazol-4-il-carboxamida,

N-(3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-1,3-dimetil-5-fluoro-pirazol-4-il-carboxamida,

N-(3',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-il-carboxamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-(2',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-1,3-dimetil-pirazol-4-il-carboxamida,

N-(2',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-1,3-dimetil-5-fluoro-pirazol-4-il-carboxamida,

30 N-(2',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-5-cloro-1,3-dimetil-pirazol-4-il-carboxamida,

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

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

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

- N-(2',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-3-difluorometil-5-fluoro-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,
N-(2',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-5-cloro-3-difluorometil-1-metil-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(2',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-3-(clorodifluorometil)-1-metil-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(2',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-pirazol-4-il-carboxamida,
5 N-(2',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-5-fluoro-1-metil-3-trifluorometil-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(2',4',5'-trifluorobifenil-2-il)-5-cloro-1-metil-3-trifluorometil-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(3',4'-dicloro-3-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(3',4'-dicloro-3-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(3',4'-difluoro-3-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxamida,
10 N-(3',4'-difluoro-3-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(3'-cloro-4'-fluoro-3-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(3',4'-dicloro-4-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(3',4'-difluoro-4-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(3',4'-dicloro-4-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
15 N-(3',4'-difluoro-4-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(3'-cloro-4'-fluoro-4-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(3',4'-difluoro-5-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
20 N-(3',4'-difluoro-5-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida.
N-(3',4'-dicloro-5-fluorobifenil-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(3'-cloro-4'-fluoro-5-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(4'-fluoro-4-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(4'-fluoro-5-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
25 N-(4'-cloro-5-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(4'-metil-5-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(4'-fluoro-5-fluorobifenil-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(4'-cloro-5-fluorobifenil-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
N-(4'-metil-5-fluorobifenil-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
30 N-(4'-fluoro-6-fluorobifenil-2-il)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
N-[2-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxi)-fenil]-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,

- N-[4'-(trifluorometiltio)-bifenil-2-il]-3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-[4'-(trifluorometiltio)-bifenil-2-il]-1-metil-3-trifluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 3-(difluorometil)-1-metil-N-[1,2,3,4-tetrahidro-9-(1-metiletil)-1,4-metanonaftalen-5-il]-1H-pirazol-4-il-carboxamida,
 N-(3'-cloro-5-fluorobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,
 5 N-(4'-cloro-5-fluorobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,
 N-(4'-clorobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,
 N-(4'-bromobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,
 N-(4'-yodobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida.
 N-(3',5'-difluorobifenil-2-il)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,
 10 N-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,
 N-(2-bromo-4-fluoro-fenil)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida,
 N-(2-yodo-4-fluoro-fenil)-3-(difluorometil)-1-metilpirazol-4-il-carboxamida o
 N-[2-(1,3-dimetilbutil)-fenil]-1,3-dimetil-5-fluoro-1H-pirazol-4-il-carboxamida.
 7. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de II con III se lleva a cabo a una
 15 presión de desde 200 hasta 600 mbar.
 8. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la reacción de II con III se lleva a cabo a de 20 a
 120°C.
 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la adición de arilamina (III) tiene
 20 lugar en porciones o de manera continua sobre la superficie de la disolución de cloruro de ácido (II) o directamente
 en la disolución de cloruro de ácido (II) como "ejecución de reacción sumergida".