

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 972**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2009 E 09719701 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2257532**

54 Título: **Procedimiento para la síntesis regioselectiva de derivados de ácido 1-alkil-3-haloalkil-pirazol-4-carboxílico**

30 Prioridad:

**10.03.2008 EP 08152532**

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

**18.10.2013**

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)  
Alfred-Nobel-Strasse 50  
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII;  
NEEFF, ARND y  
LUI, NORBERT**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 425 972 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

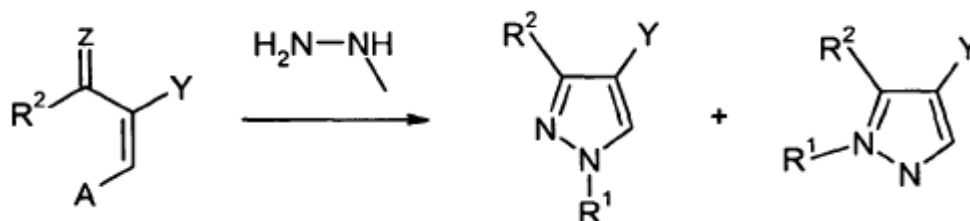
Procedimiento para la síntesis regioselectiva de derivados de ácido 1-alkuil-3-haloalquil-pirazol-4-carboxílico

La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis regioselectiva de derivados de ácido 1-alkuil-3-haloalquil-pirazol-4-carboxílico por ciclación de derivados de ácido acrílico 2,3-disustituídos con hidracinas en presencia de compuestos carbonílicos.

Los ésteres de ácido 2-dihaloacil-3-dialquilamino-acrílico de fórmula II ( $Y=COOalq$ ,  $Z=O$ ) son valiosos productos intermedios para la preparación de derivados de ácido pirazolilcarboxílico sustituidos con dihalometilo que se pueden usar como precursores de principios activos fungicidas (véase el documento WO 03/070705).

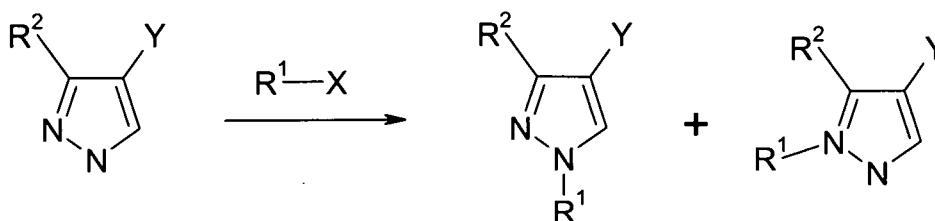
Los derivados de ácido pirazolcarboxílico se preparan habitualmente por reacción de derivados del ácido acrílico que presentan dos grupos salientes (Z y A) con hidracinas.

En la reacción con las monoalkuilhidracinas se obtienen predominantemente 1-alkuilpirazoles. Sin embargo, la ciclación a menudo no es regioselectiva. Como consecuencia se forman, dependiendo del sustrato y de las condiciones de reacción, los 5-alkuilpirazoles no deseados en cantidades de 10 a 80 % (véase el esquema 1).



Esquema 1

También la síntesis de derivados de ácido 1-alkuilpirazolcarboxílico por alquilación de derivados de pirazol no sustituidos en posición 1 transcurre con frecuencia con formación de ambos regioisómeros (véase el esquema 2).



Esquema 2

Una ruta alternativa para la preparación de ácidos fluorohaloalquil-pirazolcarboxílicos es la ciclación de, por ejemplo, 3-oxobutanoato de 4,4-dicloro-2-[(dimetilamino)metilideno] con alquilhidracinas, seguida de un intercambio de halógenos.

El documento WO 2005/042468 da a conocer un procedimiento para la preparación de ésteres de ácido 2-dihaloacil-3-aminoacrílico por reacción de haluros de ácido con ésteres de ácido dialquilaminoacrílico y su ciclación posterior con alquilhidracinas.

La solicitud de patente europea n.º 07117232.4 aún no publicada describe un procedimiento para la preparación de ésteres de ácido 2-dihaloacil-3-aminoacrílico exentos de HCl por reacción de fluoruros de ácido con derivados de ácido dialquilaminoacrílico. El procedimiento se puede realizar en ausencia de una base, suprimiéndose así la separación de sales haluro.

El documento WO 2008/022777 describe un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 3-dihalometilpirazol-4-carboxílico por reacción de  $\alpha,\alpha$ -fluoraminas con derivados del ácido acrílico en presencia de ácidos de Lewis y su reacción posterior con alquilhidracinas.

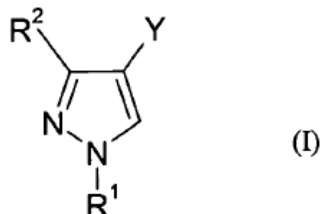
El documento WO 2006/090778 da a conocer un procedimiento para la preparación de ésteres de ácido 1-metil-3-difluorometil-pirazolcarboxílico por ciclación de acetato de 2-alcóximetilenfluoracilo con metilhidracina en presencia de agua y una base. La reacción se realizó en presencia de NaOH o KOH, si bien en estas condiciones fuertemente alcalinas también se produce una saponificación parcial del grupo COOEt del anillo de pirazol.

Sin embargo, todos los procedimientos antes descritos presentan el inconveniente de que incluso a bajas temperaturas la ciclación sólo se produce con una regioselectividad poco satisfactoria.

A la luz del estado de la técnica antes descrito, la presente invención se propone el objetivo de proporcionar un

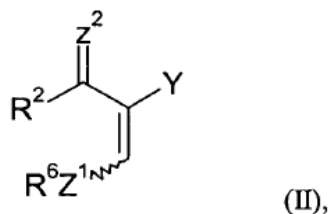
procedimiento que no presente los inconvenientes antes mencionados y que, por lo tanto, procure un acceso regioselectivo a los derivados de ácido 1-alkuil-3-haloalquil-pirazol-4-carboxílico con un alto rendimiento.

El objetivo antes descrito se ha alcanzado mediante un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 1-alkuil-3-haloalquil-pirazol-4-carboxílico de fórmula (I)

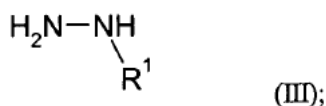


- 5 en la que
- $R^1$  se selecciona entre grupos alquilo  $C_{1-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , arilo  $C_{6-8}$ , arilalquilo  $C_{7-19}$  o alquilarilo  $C_{7-19}$ , que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo formado por  $-R'$ ,  $-X$ ,  $-OR'$ ,  $-SR'$ ,  $-NR'_2$ ,  $-SiR'_3$ ,  $-COOR'$ ,  $-(C=O)R'$ ,  $-CN$  y  $-CONR'_2$ , en los que  $R'$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-12}$ ;
- $R^2$  se selecciona entre grupos alquilo  $C_{1-4}$  que pueden estar sustituidos con uno, dos o tres átomos de halógeno seleccionados entre F, Cl y Br o con un grupo  $CF_3$ ;
- $Y$  se selecciona del grupo formado por  $(C=O)OR^3$ ,  $CN$  y  $(C=O)NR^4R^5$ , en los que  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, grupos alquilo  $C_{1-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , arilo  $C_{6-8}$ , arilalquilo  $C_{7-19}$  o alquilarilo  $C_{7-19}$ , que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo formado por  $-R'$ ,  $-X$ ,  $-OR'$ ,  $-SR'$ ,  $-NR'_2$ ,  $-SiR'_3$ ,  $-COOR'$ ,  $-(C=O)R'$ ,  $-CN$  y  $-CONR'_2$ , en los que  $R'$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-12}$ ;
- o en los que  $R^4$  y  $R^5$  pueden formar, junto con el átomo de N al que están enlazados, un anillo de cinco o seis miembros;

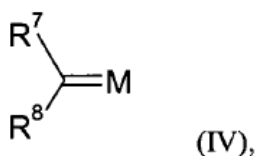
20 que comprende la reacción de un derivado de ácido acrílico 2-acilado de fórmula (II)



- en la que
- $Z^1$  y  $Z^2$  se seleccionan independientemente entre O y S,
- $R^6$  se selecciona entre grupos alquilo  $C_{1-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , arilo  $C_{6-8}$ , arilalquilo  $C_{7-19}$  o alquilarilo  $C_{7-19}$ , que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo formado por  $-R'$ ,  $-X$ ,  $-OR'$ ,  $-SR'$ ,  $-NR'_2$ ,  $-SiR'_3$ ,  $-COOR'$ ,  $-(C=O)R'$ ,  $-CN$  y  $-CONR'_2$ , en los que  $R'$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-12}$ ;
- con una N-alkuilhidracina de fórmula (III)



30 en presencia de un compuesto de fórmula (IV)



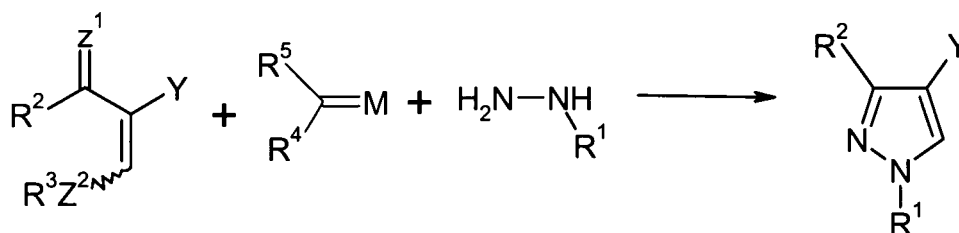
en la que

$R^7, R^8$  se seleccionan independientemente entre H, grupos alquilo  $C_{1-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , alqueno  $C_{2-12}$ , alquino  $C_{2-12}$ , arilo  $C_{6-8}$ , arilalquilo  $C_{7-19}$  o alquilarilo  $C_{7-19}$ , que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo formado por  $-R^1, -X, -OR^1, -SR^1, -NR^2, -SiR^3, -COOR^1, -(C=O)R^1, -CN$  y  $-CONR^2$ , en los que  $R^1$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-12}$ ; y

M se selecciona entre O, S, Se, NH,  $NR^1$  y  $OR^1$ , en los que  $R^1$  tiene los significados antes definidos.

Sorprendentemente, los derivados de ácido 1-alquil-3-haloalquil-pirazol-4-carboxílico de fórmula (I) se pueden preparar en las condiciones de acuerdo con la invención con buenos rendimientos, regioselectividades y alta pureza, de modo que el procedimiento de acuerdo con la invención, representado en el esquema 3, supera los inconvenientes antes mencionados de los procedimientos de preparación descritos anteriormente en el estado de la técnica.

**Esquema 3**



### Definiciones generales

En el contexto de la presente invención, el término halógenos (X) comprende, salvo que se defina otra cosa, aquellos elementos que se seleccionan del grupo formado por flúor, cloro, bromo y yodo, usándose con preferencia flúor, cloro y bromo, y con especial preferencia flúor y cloro.

Los grupos dado el caso sustituidos pueden estar sustituidos una o varias veces, pudiendo ser los sustituyentes iguales o diferentes en el caso de sustituciones múltiples.

Los grupos alquilo sustituidos con uno o varios átomos de halógeno (-X) se seleccionan, por ejemplo, entre trifluorometilo ( $CF_3$ ), difluorometilo ( $CHF_2$ ),  $CF_3CH_2$ ,  $ClCH_2$ ,  $CF_3CCl_2$ .

En el contexto de la presente invención, los grupos alquilo son, salvo que se defina lo contrario, grupos hidrocarbonados lineales o ramificados que pueden presentar opcionalmente uno, dos o varios heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S. Los grupos alquilo de acuerdo con la invención pueden estar sustituidos además opcionalmente con grupos adicionales seleccionados entre  $-R^1$ , grupos halógeno (-X), alcoxi ( $-OR^1$ ), tioéter o mercapto ( $-SR^1$ ), amino ( $-NR^2$ ), sililo ( $-SiR^3$ ), carboxilo ( $-COOR^1$ ), ciano ( $-CN$ ), acilo ( $-(C=O)R^1$ ) y amido ( $-CONR^2$ ), en los que  $R^1$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-12}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{2-10}$ , con especial preferencia un grupo alquilo  $C_{3-8}$ , que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S.

En el contexto de la presente invención, los grupos cicloalquilo son, salvo que se defina lo contrario, grupos hidrocarbonados saturados monocíclicos con 3 a 8 miembros de carbono en el anillo, que pueden presentar opcionalmente uno, dos o varios heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S. Los grupos cicloalquilo de acuerdo con la invención pueden estar sustituidos además opcionalmente con grupos adicionales seleccionados entre  $-R^1$ , grupos halógeno (-X), alcoxi ( $-OR^1$ ), tioéter o mercapto ( $-SR^1$ ), amino ( $-NR^2$ ), sililo ( $-SiR^3$ ), carboxilo ( $-COOR^1$ ), ciano ( $-CN$ ), acilo ( $-(C=O)R^1$ ) y amido ( $-CONR^2$ ), en los que  $R^1$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-12}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{2-10}$ , con especial preferencia un grupo alquilo  $C_{3-8}$ , que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S.

En particular, esta definición comprende, por ejemplo, los significados ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La definición alquilo  $C_1-C_{12}$  comprende el intervalo más amplio definido en este documento para un grupo alquilo. En particular, esta definición comprende, por ejemplo, los significados metilo, etilo, n-, iso-propilo, n-, iso-, sec.- y t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo.

En el contexto de la presente invención, los grupos alqueno son, salvo que se defina lo contrario, grupos hidrocarbonados lineales o ramificados que contienen al menos una insaturación simple (enlace doble) y que pueden presentar opcionalmente una, dos o varias insaturaciones simples o dobles o uno, dos o varios heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S. Los grupos alqueno de acuerdo con la invención pueden estar sustituidos además opcionalmente con grupos adicionales seleccionados entre  $-R^1$ , grupos halógeno (-X), alcoxi ( $-OR^1$ ), tioéter o mercapto ( $-SR^1$ ), amino ( $-NR^2$ ), sililo ( $-SiR^3$ ), carboxilo ( $-COOR^1$ ), ciano ( $-CN$ ), acilo ( $-(C=O)R^1$ ) y amido ( $-CONR^2$ ), en los que  $R^1$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-12}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{2-10}$ , con especial preferencia un grupo alquilo  $C_{3-8}$ , que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S.

La definición de alqueno  $C_2-C_{12}$  comprende el intervalo más amplio definido en este documento para un grupo alqueno. Concretamente, esta definición comprende, por ejemplo, los significados vinilo; alilo (2-propenilo), isopropenilo (1-metiletlenilo); but-1-enilo (crotilo), but-2-enilo, but-3-enilo; hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, hex-5-enilo; hept-1-enilo, hept-2-enilo, hept-3-enilo, hept-4-enilo, hept-5-enilo, hept-6-enilo; oct-1-enilo, oct-2-enilo, oct-3-enilo, oct-4-enilo, oct-5-enilo, oct-6-enilo, oct-7-enilo; non-1-enilo, non-2-enilo, non-3-enilo, non-4-enilo, non-5-enilo, non-6-enilo, non-7-enilo, non-8-enilo; dec-1-enilo, dec-2-enilo, dec-3-enilo, dec-4-enilo, dec-5-enilo, dec-6-enilo, dec-7-enilo, dec-8-enilo, dec-9-enilo; undec-1-enilo, undec-2-enilo, undec-3-enilo, undec-4-enilo, undec-5-enilo, undec-6-enilo, undec-7-enilo, undec-8-enilo, undec-9-enilo, undec-10-enilo; dodec-1-enilo, dodec-2-enilo, dodec-3-enilo, dodec-4-enilo, dodec-5-enilo, dodec-6-enilo, dodec-7-enilo, dodec-8-enilo, dodec-9-enilo, dodec-10-enilo, dodec-11-enilo; buta-1,3-dienilo, penta-1,3-dienilo.

En el contexto de la presente invención, los grupos cicloalqueno son, salvo que se defina otra cosa, grupos hidrocarbonados monocíclicos no aromáticos con 3 a 8 miembros de carbono en el anillo y con al menos un enlace doble, que pueden presentar opcionalmente uno, dos o varios heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S. Los grupos cicloalqueno de acuerdo con la invención pueden estar sustituidos además opcionalmente con grupos adicionales seleccionados entre  $-R'$ , grupos halógeno ( $-X$ ), alcoxi ( $-OR'$ ), tioéter o mercapto ( $-SR'$ ), amino ( $-NR'_2$ ), sililo ( $-SiR'_3$ ), carboxilo ( $-COOR'$ ), ciano ( $-CN$ ), acilo ( $-(C=O)R'$ ) y amido ( $-CONR'_2$ ), en los que  $R'$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-12}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{2-10}$ , con especial preferencia un grupo alquilo  $C_{3-8}$ , que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S.

En particular, esta definición comprende, por ejemplo, los significados ciclopenten-1-ilo, ciclohexen-1-ilo, ciclohepta-1,3-dien-1-ilo.

En el contexto de la presente invención, los grupos alqueno son, salvo que se defina otra cosa, grupos hidrocarbonados lineales, ramificados o cíclicos que contienen al menos una insaturación doble (enlace triple) y que pueden presentar opcionalmente una, dos o varias insaturaciones simples o dobles o uno, dos o varios heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S. Los grupos alqueno de acuerdo con la invención pueden estar sustituidos además opcionalmente con grupos adicionales seleccionados entre  $-R'$ , grupos halógeno ( $-X$ ), alcoxi ( $-OR'$ ), tioéter o mercapto ( $-SR'$ ), amino ( $-NR'_2$ ), sililo ( $-SiR'_3$ ), carboxilo ( $-COOR'$ ), ciano ( $-CN$ ), acilo ( $-(C=O)R'$ ) y amido ( $-CONR'_2$ ), en los que  $R'$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-12}$  lineal, ramificado o cíclico que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S.

La definición de alqueno  $C_2-C_{12}$  comprende el intervalo más amplio definido en este documento para un grupo alqueno. Concretamente, esta definición comprende, por ejemplo, los significados etinilo (acetilenilo); prop-1-ino y prop-2-ino.

En el contexto de la presente invención, los grupos arilo son, salvo que se defina otra cosa, grupos hidrocarbonados aromáticos que pueden presentar uno, dos o varios heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S y que pueden estar sustituidos opcionalmente con grupos adicionales seleccionados entre  $-R'$ , grupos halógeno ( $-X$ ), alcoxi ( $-OR'$ ), tioéter o mercapto ( $-SR'$ ), amino ( $-NR'_2$ ), sililo ( $-SiR'_3$ ), carboxilo ( $-COOR'$ ), ciano ( $-CN$ ), acilo ( $-(C=O)R'$ ) y amido ( $-CONR'_2$ ), en los que  $R'$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-12}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{2-10}$ , con especial preferencia un grupo alquilo  $C_{3-8}$ , que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S.

La definición de arilo  $C_5-18$  comprende el intervalo más amplio definido en este documento para un grupo arilo con 5 a 18 átomos en el esqueleto, en el que los átomos de C pueden estar sustituidos por heteroátomos. Concretamente, esta definición comprende, por ejemplo, los significados ciclohexadienilo, fenilo, cicloheptatrienilo, ciclooctatetraenilo, naftilo y antraceno; 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo; 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo y 1,2,4-triazin-3-ilo.

En el contexto de la presente invención, los grupos arilalquilo (grupos aralquilo) son, salvo que se defina otra cosa, grupos alquilo sustituidos con grupos arilo que pueden presentar una cadena de alqueno  $C_{1-8}$  y estar sustituidos en el esqueleto de arilo o en la cadena de alqueno con uno o varios heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S y, opcionalmente, con grupos adicionales seleccionados entre  $-R'$ , grupos halógeno ( $-X$ ), alcoxi ( $-OR'$ ), tioéter o mercapto ( $-SR'$ ), amino ( $-NR'_2$ ), sililo ( $-SiR'_3$ ), carboxilo ( $-COOR'$ ), ciano ( $-CN$ ), acilo ( $-(C=O)R'$ ) y amido ( $-CONR'_2$ ), en los que  $R'$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-12}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{2-10}$ , con especial preferencia un grupo alquilo  $C_{3-8}$ , que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S.

La definición de grupo aralquilo  $C_{7-19}$  comprende el intervalo más amplio definido en este documento para un grupo arilalquilo, con un total de 7 a 19 átomos en el esqueleto y la cadena de alqueno. En particular, esta definición comprende, por ejemplo, los significados bencil- y feniletilo.

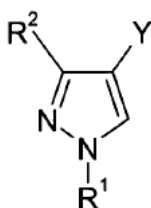
En el contexto de la presente invención, los grupos alquilarilo (grupos alcarilo) son, salvo que se defina otra cosa, grupos arilo sustituidos con grupos alquilo que pueden presentar una cadena de alqueno  $C_{1-8}$  y estar sustituidos en el esqueleto de arilo o en la cadena de alqueno con uno o varios heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S y, opcionalmente, con grupos adicionales seleccionados entre  $-R'$ , grupos halógeno ( $-X$ ), alcoxi ( $-OR'$ ), tioéter o mercapto ( $-SR'$ ), amino ( $-NR'_2$ ), sililo ( $-SiR'_3$ ), carboxilo ( $-COOR'$ ), ciano ( $-CN$ ), acilo ( $-(C=O)R'$ ) y amido ( $-CONR'_2$ ), en los que  $R'$  es hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-12}$ , preferentemente un grupo alquilo  $C_{2-10}$ , con especial preferencia un grupo alquilo  $C_{3-8}$ , que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O, P y S.

La definición de grupo alquilarilo  $C_{7-19}$  comprende el intervalo más amplio definido en este documento para un grupo alquilarilo, con un total de 7 a 19 átomos en el esqueleto y la cadena de alqueno. En particular, esta definición

comprende, por ejemplo, los significados toli-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ó 3,5-dimetilfenilo.

Los grupos alquilo, alqueni-, alquini-, arilo, alcarilo y aralquilo pueden presentar además uno o varios heteroátomos que se seleccionan, salvo que se defina otra cosa, entre N, O, P y S. Los heteroátomos sustituyen en ese caso los átomos de carbono numerados.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presentes, dado el caso, en forma de mezclas de las diferentes formas isoméricas posibles, en especial de los estereoisómeros, como, por ejemplo, los isómeros E y Z, treo y eritro, así como los isómeros ópticos y, dado el caso, también los tautómeros. Se dan a conocer y reivindican tanto los isómeros E como los Z, los isómeros treo y eritro, así como los isómeros ópticos, cualquier mezcla de estos isómeros y las formas tautoméricas posibles.
- 10 Los derivados de ácido 1-alquil-3-haloalquil-pirazol-4-carboxílico que se pueden obtener según el procedimiento de acuerdo con la invención son compuestos de fórmula (I)



(I).

Los restos en la fórmula (I) tienen de acuerdo con la invención los siguientes significados:

- 15 R<sup>1</sup> se selecciona entre grupos alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alqueni- C<sub>2-12</sub>, alquini- C<sub>2-12</sub>, arilo C<sub>6-8</sub>, arilalquilo C<sub>7-19</sub> o alquilarilo C<sub>7-19</sub>, que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo formado por -R', -X, -OR', -SR', -NR'<sub>2</sub>, -SiR'<sub>3</sub>, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'<sub>2</sub>, en los que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub>;
- R<sup>2</sup> se selecciona entre grupos alquilo C<sub>1-4</sub> que pueden estar sustituidos con uno, dos o tres átomos de halógeno seleccionados entre F, Cl y Br o con un grupo CF<sub>3</sub>;
- 20 Y se selecciona del grupo formado por (C=O)OR<sup>3</sup>, CN y (C=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en los que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre grupos alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alqueni- C<sub>2-12</sub>, alquini- C<sub>2-12</sub>, arilo C<sub>6-8</sub>, arilalquilo C<sub>7-19</sub> o alquilarilo C<sub>7-19</sub>, que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo formado por -R', -X, -OR', -SR', -NR'<sub>2</sub>, -SiR'<sub>3</sub>, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'<sub>2</sub>, en los que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub>;
- 25 o en los que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden formar, junto con el átomo de N al que están enlazados, un anillo de cinco o seis miembros.

En una forma de realización *preferente* de la presente invención los restos en la fórmula (I) tienen los siguientes significados:

- R<sup>1</sup> se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo o isopropilo,
- 30 R<sup>2</sup> se selecciona entre clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo, 1,2,2,2-tetrafluoroetilo.
- 35 Y se selecciona del grupo formado por (C=O)OR<sup>3</sup>, CN y (C=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en los que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

En una forma de realización especialmente *preferente* de la presente invención los restos en la fórmula (I) tienen los siguientes significados:

- R<sup>1</sup> es metilo,
- R<sup>2</sup> se selecciona entre trifluorometilo o difluorometilo,
- 40 Y se selecciona del grupo formado por (C=O)OR<sup>3</sup>, en el que R<sup>3</sup> es metilo o etilo.

La realización del procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferentemente en un intervalo de temperaturas de -20 °C a +150 °C, con especial preferencia a temperaturas de -10 °C a +70 °C.

El procedimiento de acuerdo con la invención se realiza en general a presión normal. De forma alternativa, sin embargo, también es posible trabajar al vacío para eliminar las dialquilaminas muy volátiles.

- 45 El tiempo de reacción no es crítico y se puede elegir, dependiendo del volumen de la preparación y la temperatura, en un intervalo de unos minutos a varias horas.

En la realización del procedimiento de acuerdo con la invención se hace reaccionar 1 mol del derivado de ácido acrílico de fórmula (II) con 0,5 moles a 3 moles, preferentemente 0,5 a 1,5 moles, con especial preferencia con la cantidad equimolar de la hidracina de fórmula (III), y con 0,5 moles a 50 moles, preferentemente 0,5 moles a 20 moles, con especial preferencia 1 a 2 moles del compuesto de fórmula (IV).

5 Preferentemente se dispone la hidracina de fórmula (III) disuelta en el disolvente junto con el compuesto de fórmula (IV) y se añade el derivado de ácido acrílico de fórmula (II). No obstante, también es posible invertir el orden. Idealmente, la reacción se realiza directamente en un exceso del compuesto de fórmula (IV), por ejemplo en acetona o pinacolona. Antes de aislar el producto se añade el ácido a la mezcla de reacción. Los ácidos adecuados se seleccionan del grupo formado por HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>COOH, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, CH<sub>3</sub>COOH, prefiriéndose especialmente HCl y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Los derivados de ácido acrílico de fórmula (II) se pueden obtener según los procedimientos descritos anteriormente en relación con el estado de la técnica.

15 En el contexto de la presente invención se usan preferentemente derivados de ácido acrílico 2-acilados de fórmula (II) seleccionados del grupo formado por (2-etoximetileno)-4,4-difluorometilacetoacetato de etilo, (2-etoximetileno)-4,4,4-trifluorometilacetoacetato de etilo, etil-(2-etoximetileno)-4,4,4-trifluorometilacetónitrilo.

En el contexto de la presente invención, las monoalquilhidracinas de fórmula (III) se seleccionan preferentemente del grupo formado por monometilhidracina, monoetilhidracina, monopropilhidracina, fenilhidracina.

20 En el contexto de la presente invención, los compuestos de fórmula (IV) son preferentemente compuestos carbonílicos seleccionados con especial preferencia del grupo formado por acetona, pinacolona, benzaldehído, benzofenona, ciclohexanona, metiletilcetona, prefiriéndose muy especialmente acetona, pinacolona y benzaldehído.

Otra ventaja del procedimiento de acuerdo con la invención reside en el hecho de que para la preparación de los pirazoles de fórmula (I) se pueden usar soluciones acuosas de metilhidracina, sin tener que usar forzosamente la metilhidracina concentrada explosiva que se usa también como combustible para cohetes.

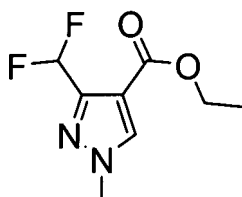
25 La reacción se puede realizar en sustancia o en un disolvente. La reacción se realiza preferentemente en un disolvente. Los disolventes adecuados se seleccionan, por ejemplo, del grupo formado por hidrocarburos alifáticos y aromáticos, como, por ejemplo, agua, alcoholes (metanol, etanol, isopropanol), n-hexano, benceno o tolueno, que pueden estar sustituidos con átomos de flúor y cloro, tales como cloruro de metileno, dicloroetano, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobenceno; éteres, como, por ejemplo, éter dietílico, éter difenílico, éter metil-terc.-butílico, éter isopropiletílico, dioxano, diglima, dimetilglicol, dimetoxietano (DME) o THF; nitrilos, tales como metilnitrilo, butilnitrilo o fenilnitrilo; amidas, tales como dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP), o mezclas de tales disolventes, prefiriéndose especialmente acetónitrilo, diclorometano, THF, DME y acetato de etilo, acetona, agua, etanol.

Una vez concluida la reacción, los disolventes, por ejemplo, se eliminan y el producto se aísla por filtración o se extrae primero con agua, la fase orgánica se separa y el disolvente se elimina por destilación.

35 El procedimiento de acuerdo con la invención se describirá adicionalmente en los ejemplos siguientes. Los ejemplos, sin embargo, no deben interpretarse como limitantes.

### Ejemplos de preparación

#### **Ejemplo 1: 3-(Difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**



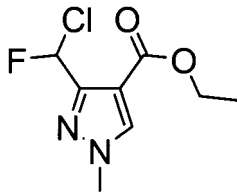
Se mezclaron a 10 °C 100 ml de acetona y 12 g de metilhidracina y la mezcla se siguió agitando durante 1 h a TA.

40 Se añadieron 5,8 g (25 mmoles) de 2-(etoximetileno)-4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo, la mezcla se siguió agitando durante 3 h a TA y a continuación se añadió 1 ml de HCl al 10 %. La cromatografía de gases reveló solamente un isómero. La mezcla se concentró y el producto se lavó con agua fría. Rendimiento 48,3 g (94 %).

**RMN-<sup>19</sup>F** (CDCl<sub>3</sub>): δ = 117,2 (d) ppm.

**RMN-<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,35 (t, 3H); 3,96 (s, 3H); 4,31 (kw, 2H); 7,10 (t, 1H), 8,15 (s, 1H) ppm.

45

**Ejemplo 2: 3-(Clorofluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo**

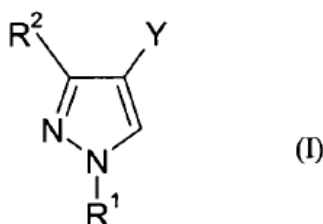
A diferencia del ejemplo 1 se usa 2-(etoximetiliden)-4-cloro-4,4-difluoro-3-oxobutanoato.

**RMN-<sup>19</sup>F** (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 133,8$  (d, J=47,5) ppm.



REIVINDICACIONES

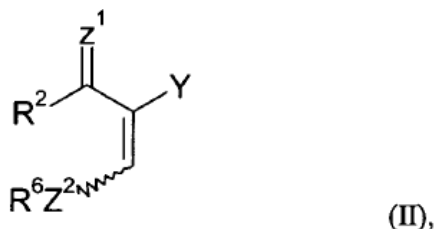
1. Procedimiento para la preparación de derivados de ácido 1-alkuil-3-haloalquil-pirazol-4-carboxílico de fórmula (I)



en la que

- 5            R<sup>1</sup>        se selecciona entre grupos alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, arilo C<sub>6-8</sub>, arilalquilo C<sub>7-19</sub> o alquilarilo C<sub>7-19</sub>, que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo formado por -R', -Halógeno, -OR', -SR', -NR'<sub>2</sub>, -SiR'<sub>3</sub>, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'<sub>2</sub>, en los que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub>;
- 10           R<sup>2</sup>        se selecciona entre grupos alquilo C<sub>1-4</sub> que pueden estar sustituidos con uno, dos o tres átomos de halógeno seleccionados entre F, Cl y Br o con un grupo CF<sub>3</sub>;
- 15           Y         se selecciona del grupo formado por (C=O)OR<sup>3</sup>, CN y (C=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en los que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, grupos alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, arilo C<sub>6-8</sub>, arilalquilo C<sub>7-19</sub> o alquilarilo C<sub>7-19</sub>, que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo formado por -R', -Halógeno, -OR', -SR', -NR'<sub>2</sub>, -SiR'<sub>3</sub>, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'<sub>2</sub>, en los que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub>;
- o en los que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> pueden formar, junto con el átomo de N al que están enlazados, un anillo de cinco o seis miembros;

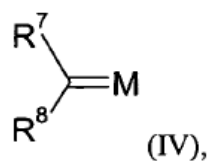
que comprende la reacción de un derivado de ácido acrílico 2-acilado de fórmula (II)



- 20            en la que
- Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre sí entre O y S;
- 25            R<sup>6</sup>        se selecciona entre grupos alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, alqueno C<sub>2-12</sub>, alquino C<sub>2-12</sub>, arilo C<sub>6-8</sub>, arilalquilo C<sub>7-19</sub> o alquilarilo C<sub>7-19</sub>, que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o varios grupos seleccionados del grupo formado por -R', -Halógeno, -OR', -SR', -NR'<sub>2</sub>, -SiR'<sub>3</sub>, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'<sub>2</sub>, en los que R' es hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-12</sub>;
- R<sup>2</sup> e Y    tienen los significados antes descritos;
- con una N-alkuilhidracina de fórmula (III)



- 30            en la que
- R<sup>1</sup>        tiene el significado antes descrito;
- en presencia de un compuesto de fórmula (IV)



en la que

$R^7, R^8$  se seleccionan independientemente entre sí entre H, restos alquilo  $C_{1-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-18}$ , arilalquilo  $C_{7-19}$  o alquilarilo  $C_{7-19}$ ;

5 M se selecciona entre O, S, Se, NH, NR' y OR', en los que R' tiene los significados antes definidos.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el derivado de ácido acrílico 2-acilado de fórmula (II) se selecciona del grupo formado por (2-etoximetileno)-4,4-difluorometilacetoacetato de etilo, (2-etoximetileno)-4,4,4-trifluorometilacetoacetato de etilo, etil-(2-etoximetileno)-4,4,4-trifluorometilacetoneitrilo.

10 3. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado porque** la N-alquilhidracina de fórmula (III) se selecciona del grupo formado por monometilhidracina, monoetilhidracina, fenilhidracina.

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el compuesto de fórmula (IV) se selecciona del grupo formado por acetona, pinacolona, benzaldehído, benzofenona.

15 5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** como derivado de ácido acrílico de fórmula (II) se usa (2-etoximetileno)-4,4-difluorometilacetoacetato de etilo, como hidracina de fórmula (III) metilhidracina y como compuesto de fórmula (IV) acetona.