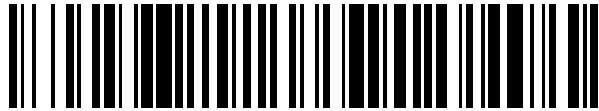


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 341**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2008 E 08760299 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2164831**

54 Título: **Procedimiento para la producción de (3-dihalometil-1-metilpirazol-4-il)carboxamidas N-sustituidas**

30 Prioridad:

01.06.2007 EP 07109463

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

26.11.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ZIERKE, THOMAS;
RHEINHEIMER, JOACHIM;
RACK, MICHAEL;
SMIDT, SEBASTIAN PEER;
ALTENHOFF, ANSGAR GEREON;
SCHMIDT-LEITHOFF, JOACHIM y
CHALLAND, NINA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 431 341 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 (3-dihalometil-1-metilpirazol-4-il)carboxamidas N-sustituídas

La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de (3-dihalometilpirazol-4-il)carboxamidas N-sustituídas, especialmente (3-difluorometilpirazol-4-il)carboxamidas N-sustituídas, los productos intermedios usados para la producción así como procedimientos para su producción.

El documento WO 92/12970 describe (3-difluorometil-1-metilpirazol-4-il)carboxamidas y su uso como fungicidas. La producción tiene lugar partiendo de un éster 4,4-difluoroacético, que posteriormente se hace reaccionar con ortoformiato de trifluoroetilo y con metilhidrazina, obteniéndose el carboxilato de (3-difluorometil-1-metilpirazol-4-ilo). Éste se saponifica a continuación para dar ácido carboxílico y a través de la etapa intermedia del cloruro de ácido correspondiente con una amina adecuada se convierte en la amida correspondiente.

El documento US 5.093.347 describe la producción de cloruro del ácido 1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico partiendo de un éster 4,4-difluoroacético, que posteriormente se hace reaccionar con ortoformiato de trifluoroetilo y con metilhidrazina, obteniéndose el éster etílico del ácido (3-difluorometil-1-metilpirazol-4-il)carboxílico. Éste se saponifica a continuación para dar ácido carboxílico y después se convierte en el cloruro de ácido.

En Bioorg. Med. Chem. Lett., tomo 15, 2005, páginas 5197-5201 Paul A. Brough *et al* describen 3-(5-cloro-2,4-dihidroxifenil)-pirazol-4-carboxamidas como inhibidores de la chaperona molecular Hsp90. La síntesis de las pirazolcarboxamidas comprende entre otros la litiación de un bromopirazol y la posterior reacción con dióxido de carbono obteniendo el ácido carboxílico correspondiente. El ácido carboxílico se convierte a continuación tras la activación con HATU con una amina en la amida correspondiente.

El documento WO 2005/044804 describe carboxilatos de heterociclos sustituidos con fluorometilo, tal como entre otros éster etílico del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, así como su producción mediante intercambio de halógeno en los carboxilatos de heterociclos sustituidos con clorometilo correspondientes. Además se describe la reacción de los compuestos obtenidos para dar las carboxamidas correspondientes.

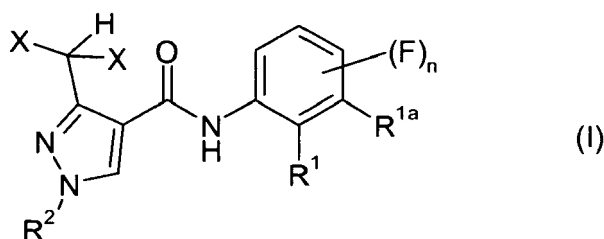
El documento EP 06123461.3 no publicado describe la producción de carboxilatos de (3-difluorometil-1-metilpirazol-4-ilo) partiendo de 2-alcoximetileno-4,4,4-trihaloacetatos mediante deshalogenación parcial y reacción con un derivado de hidrazina adecuado. Además se describe la reacción de los compuestos obtenidos para dar las carboxamidas correspondientes.

Los procedimientos conocidos del estado de la técnica para la producción de (3-dihalometil-pirazol-4-il)carboxamidas N-sustituídas parten por consiguiente todos de los carboxilatos de (3-dihalometil-pirazol-4-ilo) N-sustituídos correspondientes. Sin embargo, la producción de carboxilatos de (3-dihalometil-pirazol-4-ilo) N-sustituídos es comparativamente compleja.

Por consiguiente, la presente invención se basa en el objetivo de proporcionar un procedimiento alternativo para la producción de (3-dihalometil-pirazol-4-il)carboxamidas N-sustituídas, que evite los inconvenientes del estado de la técnica. El procedimiento pretende reemplazar la preparación de los carboxilatos correspondientes, su saponificación y posterior conversión en las carboxamidas correspondientes, por una ruta de síntesis comparativamente menos compleja.

Sorprendentemente se encontró que este objetivo se soluciona mediante una síntesis, en la que se hacen reaccionar los 4-bromo-3-dihalometilpirazoles N-sustituídos hasta ahora no conocidos de fórmula (II) definida a continuación con monóxido de carbono y anilinas adecuadas en presencia de un catalizador de paladio. A los compuestos de fórmula (II) puede llegarse a su vez, por ejemplo, mediante la halogenación de compuestos correspondientes de fórmula (IV) definida a continuación.

Por consiguiente, el objeto de la presente invención es un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula (I),

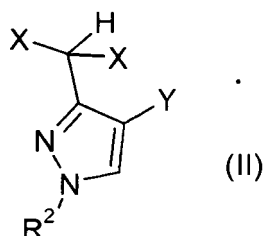


en la que

- R^1 representa fenilo o cicloalquilo C_3-C_7 , que no están sustituidos o presentan 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , que se seleccionan independientemente entre sí de entre halógeno, alquilo C_1-C_8 , alcoxilo C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , haloalquiltio C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_7 ,
- 5 R^{1a} representa hidrógeno o flúor, o R^{1a} junto con R^1 representa alcanodiilo C_3-C_5 o cicloalcanodiilo C_5-C_7 , no estando sustituidos el alcanodiilo C_3-C_5 y el cicloalcanodiilo C_5-C_7 o presentando 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_1-C_4 ,
- R^2 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_2 ,
- X representa F o Cl y
- 10 n representa 0, 1, 2 ó 3;

que comprende

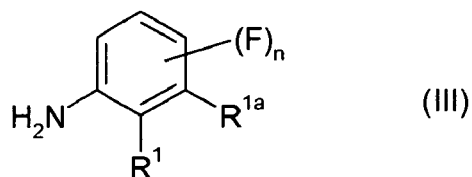
A) preparar un compuesto de fórmula (II)



en la que

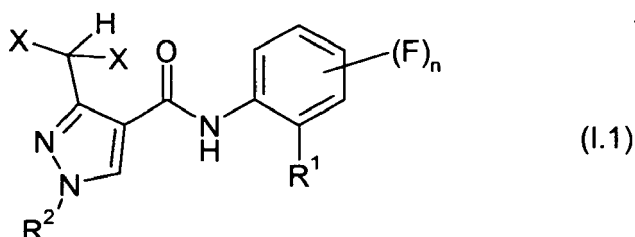
- 15 X representa F o Cl,
- Y representa Cl o Br y
- R^2 tiene uno de los significados indicados anteriormente; y

B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con monóxido de carbono y un compuesto de fórmula (III),



- 20 en la que R^1 , R^{1a} y n tienen uno de los significados indicados anteriormente,
- en presencia de un catalizador de paladio.

Un objeto especial de la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula (I.1),



en la que

R^1 representa fenilo o cicloalquilo C_3-C_7 , que no están sustituidos o presentan 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , que se seleccionan independientemente entre sí de entre halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , haloalquiltio C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_7 ,

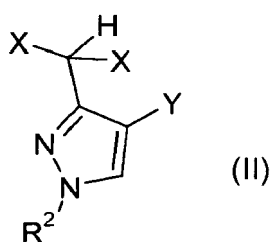
5 R^2 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_2 ,

X representa F o Cl y

n representa 0, 1, 2 ó 3;

que comprende

A) preparar un compuesto de fórmula (II)



10

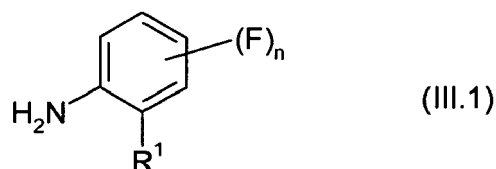
en la que

X representa F o Cl,

Y representa Cl o Br y

R^2 tiene uno de los significados indicados anteriormente; y

15 B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con monóxido de carbono y un compuesto de fórmula (III.1),



en la que R^1 y n tienen uno de los significados indicados anteriormente,

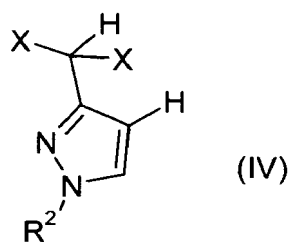
en presencia de un catalizador de paladio,

20 es decir un procedimiento según la invención, en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre compuestos de fórmula (I.1), en la que R^1 , R^2 , X y n presentan independientemente entre sí uno de los significados indicados para los compuestos de fórmula (I), y en el que el compuesto de fórmula (III) se selecciona de entre compuestos de fórmula (III.1), en la que R^1 y n presentan independientemente entre sí uno de los significados indicados para los compuestos de fórmula (III).

25 Las formas de realización preferidas descritas a continuación con respecto a los compuestos de fórmulas (I) y (III) y su uso son aplicables por analogía también a los compuestos de fórmulas (I.1) y (III.1) y su uso.

También son objeto de la invención los compuestos de fórmula (II), en particular compuestos de fórmula (II), en la que X representa flúor.

También son objeto de la invención sus precursores directos, compuestos de fórmula (IV)

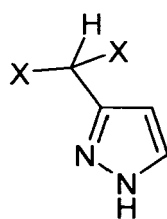


en la que R^2 tiene uno de los significados indicados anteriormente y X representa cloro o flúor.

Además son objeto de la invención los compuestos de fórmula (VII), (VIII) y (IX),

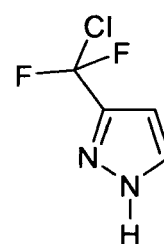


(VII)



X = F, Cl

(VIII)



(IX)

- 5 que, tal como se explica más detalladamente a continuación, pueden convertirse de manera sencilla en los compuestos de fórmula (IV).

Un objeto adicional de la invención son procedimientos para la producción de los compuestos de fórmula (II) así como procedimientos para la producción de sus precursores de síntesis (IV), (VII), (VIII) y (IX).

- 10 Los términos usados en la definición de las variables para grupos orgánicos son, tal como por ejemplo la palabra "halógeno", términos genéricos, que representan a los miembros individuales de estos grupos de unidades orgánicas. El sufijo C_x-C_y designa en cada caso respectivo el número de átomos de carbono posibles.

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

Ejemplos de otros significados son:

- 15 El término "alquilo", tal como se usa en alquilo C_1-C_8 y en los términos alcoxilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_2 y alquiltio C_1-C_4 , designa un grupo hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificado, que comprende especialmente de 1 a 8 átomos de carbono o 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, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 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, heptilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,1-dimetilpentilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,3-dimetilpentilo, 1,4-dimetilpentilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,4-dimetilpentilo, 1-etilpentilo, 2-etilpentilo, 1,1,2-trimetilbutilo, 1,1,3-trimetilbutilo, 1,2,2-trimetilbutilo, 1,2,3-trimetilbutilo, 1,3,3-trimetilbutilo, 2,2,3-trimetilbutilo, 2,3,3-trimetilbutilo, 1-etil-1-metilbutilo, 1-etil-2-metilbutilo, 1-etil-3-metilbutilo, octilo, 1-metilheptilo, 2-metilheptilo, 3-metilheptilo, 4-metilheptilo, 5-metilheptilo, 6-metilheptilo y sus isómeros. Alquilo C_1-C_4 comprende por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

- 20 El término "alqueno C_2-C_6 " designa simplemente restos hidrocarbonados insaturados, de cadena lineal o ramificados con de 2 a 6 átomos de C, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y un doble enlace C-C en cualquier posición, por ejemplo alqueno C_2-C_6 tal como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo,

3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo, 1-etil-2-metil-2-propenilo.

El término "alquinilo C₂-C₆" designa simplemente restos hidrocarbonados insaturados, de cadena lineal o ramificados con de 2 a 6 átomos de C, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y un triple enlace C-C en cualquier posición, por ejemplo alquinilo C₂-C₆ tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 3-metil-1-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 3-metil-1-pentinilo, 4-metil-1-pentinilo, 1-metil-2-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, dimetil-3-butinilo, 3,3-dimetil-1-butinilo, 3,3-dimetil-2-butinilo, etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo o 1-etil-1-metil-2-propinilo.

El término "alcoxilo C₁-C₄" designa grupos alquilo saturados de cadena lineal o ramificados, que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, que están unidos a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos comprenden alcoxilo C₁-C₄ tales como por ejemplo metoxilo, etoxilo, OCH₂-C₂H₅, OCH(CH₃)₂, n-butoxilo, OCH(CH₃)-C₂H₅, OCH₂-CH(CH₃)₂ y OC(CH₃)₃.

El término "alquiltio C₁-C₄" designa grupos alquilo saturados de cadena lineal o ramificados, que comprenden de 1 a 4 átomos de carbono, que están unidos a través de un átomo de azufre. Los ejemplos comprenden alquiltio C₁-C₄ tales como por ejemplo metiltio, etiltio, SCH₂-C₂H₅, SCH(CH₃)₂, n-butiltio, SCH(CH₃)-C₂H₅, SCH₂-CH(CH₃)₂ y SC(CH₃)₃.

El término "haloalquilo C₁-C₄", tal como se usa en este caso en las unidades de haloalquilo de haloalcoxilo C₁-C₄ y haloalquiltio C₁-C₄, designa grupos alquilo de cadena lineal o ramificados con de 1 a 4 átomos de carbono, estando sustituidos los átomos de hidrógeno de estos grupos parcial o completamente por átomos de halógeno, por ejemplo haloalquilo C₁-C₄, tales como 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-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo, etc.

El término "haloalcoxilo C₁-C₄" designa grupos haloalquilo C₁-C₄, tal como se definieron anteriormente, que están unidos a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos comprenden mono, di y trifluorometoxilo, mono, di y triclorometoxilo, 1-fluoroetoxilo, 1-cloroetoxilo, 2-fluoroetoxilo, 2-cloroetoxilo, 1,1-difluoroetoxilo, 1,1-dicloroetoxilo, 1,2-difluoroetoxilo, 1,2-dicloroetoxilo, 2,2-difluoroetoxilo, 2,2-dicloroetoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxilo, 2,2,2-tricloroetoxilo, 1,1,1,2,3,3-hexafluoroisopropoxilo, 1,1,2,3,3,3-hexafluoroisopropoxilo, 2-cloro-1,1,2-trifluoroetoxilo o heptafluoroisopropoxilo.

El término "haloalquiltio C₁-C₄" designa grupos haloalquilo C₁-C₄, tal como se definieron anteriormente, que están unidos a través de un átomo de azufre. Los ejemplos comprenden mono, di y trifluorometiltio, mono, di y triclorometiltio, 1-fluoroetiltio, 1-cloroetiltio, 2-fluoroetiltio, 2-cloroetiltio, 1,1-difluoroetiltio, 1,1-dicloroetiltio, 1,2-difluoroetiltio, 1,2-dicloroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2-dicloroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, 1,1,2,2-tetrafluoroetiltio, 2,2,2-tricloroetiltio, 1,1,1,2,3,3-hexafluoroisopropiltio, 1,1,2,3,3,3-hexafluoroisopropiltio, 2-cloro-1,1,2-trifluoroetiltio o heptafluoroisopropiltio.

El término "cicloalquilo C₃-C₇" tal como se usa en este caso, describe radicales hidrocarbonados cíclicos, que comprenden de 3 a 7 átomos de carbono. Ejemplos de radicales cíclicos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término "alcanodiilo", tal como se usa en alcanodiilo C₃-C₅, designa grupos hidrocarbonados saturados, de cadena lineal, que comprenden de 3 a 5 átomos de carbono, que están unidos a través de ambos átomos de carbono terminales, tales como propano-1,3-diilo, butano-1,4-diilo y pentano-1,5-diilo.

El término "cicloalcanodiilo", tal como se usa en alcanodiilo C₅-C₇, designa grupos hidrocarbonados saturados, cíclicos, que comprenden de 5 a 7 átomos de carbono como miembros de anillo, que están unidos a través de dos átomos de carbono cualquiera, tales como ciclopentano-1,3-diilo, ciclohexano-1,3-diilo, ciclohexano-1,4-diilo, cicloheptano-1,3-diilo y cicloheptano-1,4-diilo.

En el procedimiento según la invención para la producción de compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos de fórmulas (II) y (III) se utilizan en la etapa B los compuestos de fórmulas (II) y (III) preferiblemente en una razón molar

(II):(III) de desde 0,5:1 hasta 2:1, preferiblemente de 0,8:1 a 1,2:1. En particular se utiliza el compuesto de fórmula (III) en un ligero exceso con respecto al compuesto (II), es decir la razón molar (II):(III) es < 1 , por ejemplo está en el intervalo de desde 0,5:1 hasta $< 1:1$, en particular en el intervalo de desde 0,8:1 hasta 0,95:1.

5 Catalizadores de paladio adecuados para la reacción de los compuestos de fórmula (II) con compuestos de fórmula (III) son compuestos que contienen paladio, en los que el paladio presenta un número de oxidación de 0 ó 2.

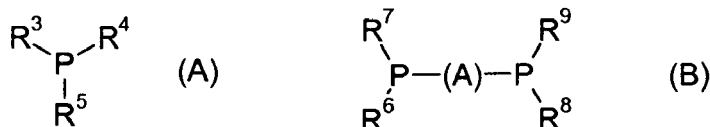
Ejemplos de compuestos que contienen paladio, que presentan un número de oxidación de 0, son complejos de ligando-paladio (0), tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), tetrakis(difenilmetilfosfina)paladio (0) o bis-(DIPHOS)paladio (0), o paladio metálico, que dado el caso está soportado. El paladio metálico está fijado preferiblemente sobre un soporte inerte, tal como carbón activado, óxido de aluminio, sulfato de bario, carbonato de bario o carbonato de calcio. La reacción en presencia de paladio metálico tiene lugar preferiblemente en presencia de ligandos de complejo adecuados.

Ejemplos de compuestos que contienen paladio, que presentan un número de oxidación de 2, son complejos de ligando-paladio (II), tales como acetilacetonato de paladio (II) o compuestos de fórmula PdX_2L_2 en la que X representa halógeno y L representa un ligando monovalente en particular un ligando de fórmulas (A) o (B) mostradas a continuación, así como sales de paladio (II), tales como por ejemplo acetato de paladio o cloruro de paladio, preferiblemente cloruro de paladio.

En caso de usar sales de paladio (II), la reacción tiene lugar preferiblemente en presencia de ligandos de complejo adecuados, especialmente de los ligandos de complejo de las fórmulas (A) y (B) mostradas a continuación.

20 El catalizador de paladio puede utilizarse en forma de un complejo de paladio terminado o como compuesto de paladio, que en las condiciones de reacción como precatalizador forma junto con ligandos adecuados el compuesto catalíticamente activo.

Ligandos de complejo adecuados para la reacción según la invención de compuestos de fórmula (II) con compuestos de fórmula (III) son por ejemplo fosfinas mono o bidentadas de las fórmulas (A) y (B) mostradas a continuación



25 en las que R^3 a R^9 , independientemente entre sí, representan alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_5-C_8 , adamantilo, arilalquilo C_1-C_2 o preferiblemente representan ferrocenilo o arilo, que dado el caso pueden estar sustituidos con alquilo C_1-C_4 o alcoxilo C_1-C_4 , y A representa un grupo hidrocarbonado lineal, bivalente, preferiblemente con de 2 a 5 átomos de carbono, que no está sustituido o dado el caso está sustituido, pudiendo ser el grupo hidrocarbonado bivalente parte de un anillo mono o bicíclico, que a su vez no está sustituido o puede presentar sustituyentes adicionales.

Especialmente, A en los compuestos de fórmula (A) y (B) representa alquileno C_2-C_4 , alquilenferrocenilo C_0-C_1 , 1,1'-bifenil-2,2'-diilo o 1,1'-binaftil-2,2'-diilo, pudiendo estar sustituidos los cuatro últimos grupos mencionados dado el caso sustituidos con alquilo C_1-C_4 o alcoxilo C_1-C_4 y pudiendo presentar el alquileno C_1-C_4 adicionalmente uno o varios sustituyentes seleccionados de entre cicloalquilo C_3-C_7 , arilo o bencilo. Arilo representa en este contexto naftilo o dado el caso fenilo sustituido. Preferiblemente, arilo representa fenilo o toliilo, de manera especialmente preferible fenilo. Alquilen C_0-C_1 -ferrocenilo representa especialmente ferrocendiilo, estando unido a cada ciclopentadieno del ferroceno en cada caso uno de los dos átomos de fósforo, o representa metilenferrocenilo, estando unido uno de los átomos de fósforo a través del grupo metileno a un ciclopentadieno, estando unido el segundo átomo de fósforo al mismo ciclopentadieno y pudiendo presentar el grupo metileno dado el caso 1 ó 2 sustituyentes adicionales seleccionados de entre alquilo C_1-C_4 .

Preferiblemente, como ligandos de complejo en el procedimiento según la invención para la reacción de compuestos de fórmula (II) con compuestos de fórmula (III) se utilizan fosfinas bidentadas, tales como 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP), 1,3-bis(difenilfosfino)etano, 1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano (DCPP), fosfinas que contienen ferroceno del tipo JosiPhos, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF) o 2,2-dimetil-1,3-bis(difenilfosfino)propano y de manera especialmente preferible 2,2-dimetil-1,3-bis(difenilfosfino)propano.

El catalizador de paladio se utiliza en el procedimiento según la invención preferiblemente en una cantidad de desde el 0,01 al 5% en moles, de manera especialmente preferible del 0,1 al 1% en moles, con respecto a la cantidad utilizada del pirazol de fórmula (II).

En una forma de realización preferida el procedimiento según la invención para la reacción de compuestos de fórmula (II) con compuestos de fórmula (III) tiene lugar en presencia de una base auxiliar.

Bases auxiliares adecuadas son, por ejemplo, sales de metal alcalino básicas y aminas terciarias.

5 Ejemplos de sales de metal alcalino básicas son fosfato de potasio, fosfato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, acetato de potasio o acetato de sodio. La sal de metal alcalino debe estar de manera preferible esencialmente libre de agua. De manera especialmente preferible se usa fosfato de potasio o carbonato de potasio seco. Las sales de metal alcalino se usan en esta forma de realización preferiblemente en una cantidad de al menos uno, de manera especialmente preferible de 1 a 4 y especialmente aproximadamente 2 equivalentes molares con respecto a la cantidad utilizada del compuesto de pirazol de fórmula (II).

10 Aminas terciarias adecuadas son, por ejemplo, tri(alquilo C₁-C₆)amina, tales como trimetilamina, trietilamina o diisopropilamina, n-metilpiperidina, piridina, piridinas sustituidas tales como 2,4,6-trimetilpiridina (colidina), 2,6-dimetilpiridina (lutidina), 2-metilpiridina, (α -picolina), 3-metilpiridina (β -picolina), 4-metilpiridina (γ -picolina) y 4-dimetilaminopiridina así como aminas bicíclicas, tales como 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno. De manera especialmente preferible se usan trietilamina, piridina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Pueden usarse aminas terciarias en una cantidad de desde 0,1 hasta 4 equivalentes molares con respecto a la cantidad utilizada del compuesto de pirazol de fórmula (ii).

En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención la reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) tiene lugar en presencia al menos una amina terciaria y al menos una sal de metal alcalino.

20 La sal de metal alcalino se usa en esta forma de realización preferiblemente en una cantidad de desde 1 hasta 4 y especialmente de aproximadamente 2 equivalentes molares con respecto a la cantidad utilizada del compuesto de pirazol de fórmula (II). La amina terciaria se usa en esta forma de realización preferiblemente en una cantidad de desde 0,1 hasta 4, preferiblemente de 0,2 a 0,7 equivalentes molares, con respecto a la cantidad utilizada del compuesto de pirazol de fórmula (II).

25 La base auxiliar se usa en esta forma de realización preferiblemente en una cantidad total de desde 2 hasta 5 equivalentes molares, con respecto a la cantidad utilizada del compuesto de pirazol de fórmula (II).

30 La reacción del compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) tiene lugar preferiblemente en un disolvente orgánico. Disolventes adecuados para la reacción de compuestos de fórmula (II) con compuestos de fórmula (III) son disolventes polares, por ejemplo amidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida o N-metilpirrolidona, ureas tales como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMEU) o 1,4-dimetilhexahidro-2-pirimidinona (DMPU), éteres tales como tetrahidrofurano (THF) y 1,4-dioxano, sulfolano, dimetilsulfóxido (DMSO) o nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo, así como mezclas de estos disolventes. Preferiblemente se usan nitrilos tal como en particular acetonitrilo. El disolvente usado está de manera preferible esencialmente libre de agua, es decir el disolvente presenta un contenido en agua de menos de 1000 ppm y en particular no superior a 100 ppm.

35 La reacción de compuestos de fórmula (II) con compuestos de fórmula (III) en el procedimiento según la invención preferiblemente se realizó a una temperatura de desde 100 hasta 150 de manera especialmente preferible a una temperatura de desde 110 hasta 130.

40 La presión parcial de CO durante la reacción de compuestos de fórmula (II) con compuestos de fórmula (III) se encuentra preferiblemente en un intervalo de desde 0,9 hasta 100 bar, de manera especialmente preferible en un intervalo de desde 2 hasta 20 bar y especialmente en un intervalo de desde 5 hasta 10 bar.

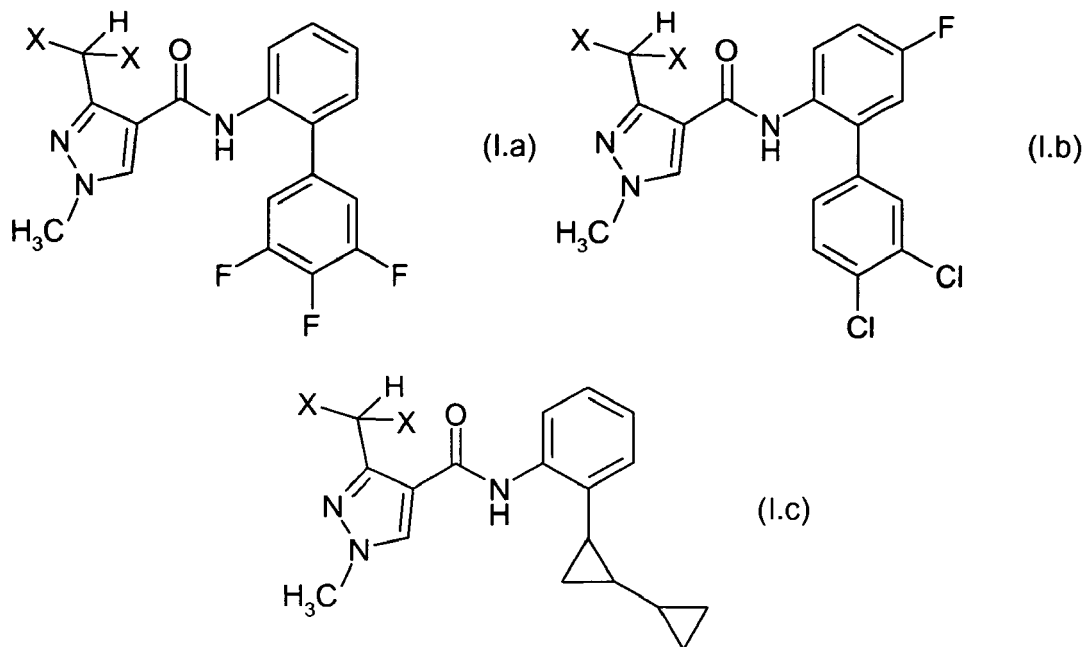
45 El tratamiento final de las mezclas de reacción obtenidas durante la reacción de compuestos de fórmula (II) con compuestos de fórmula (III) tiene lugar por regla general en medio acuoso, es decir la mezcla de reacción obtenida se pone en contacto con agua o una disolución acuosa. Tras acidificar las mezclas de reacción que contienen agua así obtenidas pueden aislarse los compuestos de fórmula (I) por regla general mediante extracción con un disolvente orgánico y la posterior eliminación del disolvente orgánico. Dado el caso puede ser ventajoso, especialmente en caso de usar disolventes miscibles con agua para la reacción, eliminar al menos parcialmente el disolvente antes de la extracción, por ejemplo por destilación.

50 En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II), en la que R² representa alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆ o alcoxi C₁-C₄-alquilo C₁-C₂, en las condiciones mencionadas anteriormente con un compuesto de fórmula (III) para dar un compuesto de fórmula (I).

En una forma de realización preferida adicional del procedimiento según la invención se hace reaccionar un compuesto de fórmula (II), en la que Y representa Br, en las condiciones mencionadas anteriormente con un

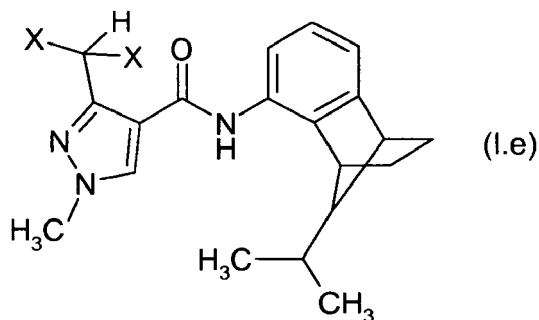
compuesto de fórmula (III) para dar un compuesto de fórmula (I).

El procedimiento según la invención es adecuado especialmente para la producción de compuestos de fórmulas (I.a), (I.b) y (I.c).



5

El procedimiento según la invención es igualmente adecuado para la producción de compuestos de fórmulas (I.e).

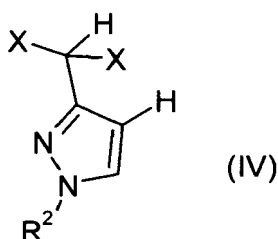


Un objeto preferido de la presente invención se refiere a procedimientos para la producción de compuestos de fórmula general (I) o (I.a), (I.b) y (I.c) o (I.e), en las que X representa flúor.

10 Los compuestos de fórmula (II) utilizados para la producción de compuestos (I) pueden producirse, por ejemplo, mediante los siguientes métodos.

En una primera forma de realización preferida, preparar un compuesto de fórmula (II), en la que Y representa Br o Cl, comprende

A.1) preparar un compuesto de fórmula (IV)



15

en la que

X representa cloro o flúor y

R² tiene uno de los significados indicados anteriormente,

5 A.2) dado el caso, en el caso de que X en el compuesto de fórmula (IV) represente cloro, intercambiar el halógeno por flúor y

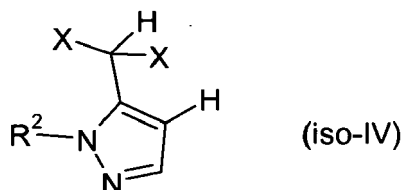
A.3) clorar o bromar un compuesto de fórmula (IV).

10 Preferiblemente, la bromación de los compuestos de fórmula (IV) con bromo (Br₂) se realizará en un disolvente inerte, por ejemplo en un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano. La temperatura de reacción se encuentra a este respecto preferiblemente en el intervalo de desde -5 hasta 50°C y en particular a temperatura ambiente. El experto en la técnica conoce condiciones de reacción adicionales, que llevan igualmente al objetivo.

15 De manera igualmente preferible, la bromación de compuestos de fórmula (IV) puede realizarse con N-bromosuccinimida (NBS) o 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DDH) y especialmente con NBS. Preferiblemente, la cloración de compuestos de fórmula (IV) se realizará con N-clorosuccinimida (NCS). Disolventes adecuados para ello son en particular disolventes polares, tales como dimetilformamida, N-metilpirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilacetamida, dimetiletilenurea, dimetilpropilenurea (DMPU) o tetrametilurea o mezclas de estos disolventes. La temperatura de reacción se encuentra habitualmente en un intervalo de desde -10 hasta 30°C.

Preferiblemente, la cloración o bromación tiene lugar en un compuesto de fórmula (IV), en la que X representa flúor.

Sorprendentemente se encontró ahora que los compuestos de fórmula (IV), que durante su producción se producen a menudo como mezclas difíciles de separar con los respectivos isómeros de fórmula (iso-IV),



20 son más reactivos con respecto a una cloración o bromación que los compuestos de fórmula (iso-IV) correspondientes. En la fórmula (iso-IV) X y R² tienen el significado indicado para la fórmula (IV). La diferente reactividad permite, en mezclas de los compuestos de fórmulas (IV) e (iso-IV), clorar o bromar el isómero deseado de manera selectiva, obteniéndose una mezcla de los compuestos (II) e (iso-IV), que puede separarse de manera mucho más sencilla que la mezcla de los compuestos (IV) e (iso-IV).

30 Por tanto, en una forma de realización especial del procedimiento según la invención se preparará el compuesto de fórmula (IV) en forma de una mezcla con el isómero 5 correspondiente de fórmula (iso-IV) y tras tener lugar la cloración o bromación del compuesto de fórmula (IV) se separará el compuesto de fórmula (II) del compuesto de fórmula (iso-IV) sin reaccionar. Procedimientos de separación adecuados son, por ejemplo, la rectificación o destilación fraccionada. Mediante esta manera de proceder pueden evitarse de manera ventajosa altas pérdidas de rendimiento en la separación del compuesto de fórmula (IV) de los compuestos de fórmula (iso-IV). A este respecto ha demostrado ser ventajoso, realizar la bromación de los compuestos de fórmula (IV) con bromo (Br₂) o NBS o la cloración con NCS, tal como se describió anteriormente. La medida descrita es adecuada en particular para la separación de mezclas, en las que X representa flúor.

35 En el marco de la presente invención la conversión de un compuesto sustituido con diclorometilo en el compuesto sustituido con difluorometilo correspondiente en presencia de un agente de fluoración se designa intercambio de halógeno. Como agentes de fluoración son adecuados básicamente todos los agentes de fluoración usados habitualmente para reacciones de intercambio de halógeno. El intercambio de halógeno tiene lugar en esta forma de realización preferiblemente mediante la reacción con un agente de fluoración, que se selecciona de entre fluoruros alcalinos, fluoruro de cobalto (III), fluoruro de antimonio, fluoruro de molibdeno, ácido fluorhídrico, mezclas de ácido fluorhídrico/piridina, fluorhidratos de amonio terciario y fluorhidratos de trialquilamina de fórmula general n⁺HF/N(alquilo C₁-C₄)₃, representando n 1, 2 ó 3. De manera especialmente preferible, el intercambio de halógeno tiene lugar mediante la reacción con fluorhidratos de trialquilamina, tales como tris-fluorhidrato de trietilamina, tris-fluorhidrato de tri-n-butilamina, y de manera muy especialmente preferible con tris-fluorhidrato de trietilamina.

45 El agente de fluoración se utiliza habitualmente en una razón de cantidades molares de equivalentes de fluoruro por

átomo de cloro que debe sustituirse en el intervalo de desde 1:1 hasta 3:1. Preferiblemente, el agente de fluoración se utiliza en una razón de cantidades molares en el intervalo de desde 1:1 hasta 1,5:1.

La reacción de intercambio de halógeno tiene lugar preferiblemente a una temperatura en el intervalo de desde 70 hasta 180°C, en particular a una temperatura en el intervalo de desde 80 hasta 160°C.

- 5 La reacción de intercambio de halógeno puede tener lugar a presión normal o en un autoclave a la presión intrínseca. Preferiblemente, la presión se encuentra en un intervalo de desde 0,1 hasta 50 bar, especialmente en el intervalo de desde 1 hasta 10 bar.

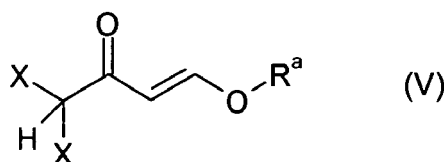
10 La reacción de intercambio de halógeno según la invención puede realizarse dado el caso en presencia de un diluyente. Preferiblemente, para ello se usarán nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano, trifluoroclorometano, 1,1,2-trifluoro-1,2,2-tricloroetano o tricloroetano, hidrocarburos, tales como éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina, éteres, tales como diisopropil éter, metil-terc-butil éter, metil-terc-amil éter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol, o dietilglicol.

15 Los compuestos de fórmula (IV) son nuevos y son adecuados como productos intermedios de compuestos de fórmula (II) y por tanto también de compuestos de fórmula (I). Por consiguiente, los compuestos de fórmula (IV) son igualmente objeto de la presente invención. De éstos se prefieren los compuestos de fórmula general (IV), en la que X representa flúor. Sin embargo, los compuestos de fórmula (IV) en la que X representa cloro son igualmente objeto de la presente invención.

20 Métodos adecuados para la preparación de compuestos de fórmula (IV) son, por ejemplo, los procedimientos mostrados a continuación.

En una primera forma de realización según la invención, preparar un compuesto de fórmula (IV) comprende las siguientes etapas:

A.1.1a) preparar un compuesto de fórmula (V)



25 en la que

R^a alquilo C₁-C₆ o alqueno C₁-C₆ y

X representa Cl o flúor y

A.1.2a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de hidrazina de fórmula R²HN-NH₂, en la que R² tiene uno de los significados indicados anteriormente.

30 La preparación de un compuesto de fórmula (V), en la que X representa cloro, mediante la reacción de cloruro de dicloroacetilo con etilvinil éter se conoce básicamente (Effenberg, Chem. Ber. 1982,115, 2766). En función de las condiciones de reacción esta reacción conduce a un gran número de productos secundarios. En el marco de la presente invención las condiciones de reacción mencionadas a continuación han demostrado ser especialmente adecuadas. Se hace reaccionar cloruro de dicloroacetilo con etilvinil éter en condiciones de reflujo, es decir a una temperatura de aproximadamente 38°C a presión normal. Alternativamente, la reacción también puede realizarse en primer lugar con enfriamiento, es decir preferiblemente a de -5 a 10°C y a continuación completarse a mayor temperatura. La preparación de compuestos de fórmula (V) es posible igualmente partiendo de alquilvinil éteres adicionales.

40 El alquilvinil éter se utiliza en exceso, es decir preferiblemente en una cantidad de desde 3 hasta 15 y de manera especialmente preferible en una cantidad de 6 a 10 equivalentes molares, con respecto a la cantidad que debe hacerse reaccionar de cloruro de dicloroacetilo. El exceso de alquilvinil éter se elimina por destilación tras terminar la reacción. La eliminación del alquilvinil éter tiene lugar dado el caso tras la adición de un disolvente inerte de mayor punto de ebullición, tal como tolueno, mediante coevaporación. El compuesto de fórmula (V) que queda como residuo puede purificarse mediante destilación cuando sea necesario. En una forma de realización especial, la reacción adicional tiene lugar con metilhidrazina sin aislamiento previo del compuesto de fórmula (V).

45

Los compuestos de fórmula (V), en la que X representa flúor, pueden prepararse de manera análoga mediante la reacción de cloruro de difluoroacetilo con etilvinil éter.

5 Para la reacción posterior de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de hidrazina de fórmula R^2HN-NH_2 , en la que R^2 tiene uno de los significados indicados anteriormente y preferiblemente representa metilo, ha demostrado ser ventajoso, en particular con respecto a la regioselectividad de la formación de compuestos de fórmula (IV) en comparación con los isómeros sustituidos con 5-dihalometilo correspondientes, que se usen como disolventes hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, etilbenceno, xilenos, cumeno, clorobenceno, nitrobenceno o terc-butilbenceno, o una mezcla de estos disolventes con agua. La reacción puede realizarse sin agua, es decir la concentración de agua, con respecto a la cantidad total de disolvente asciende a menos del 0,5% en volumen.

10 Alternativamente, la reacción puede tener lugar en presencia de agua. Preferiblemente, la cantidad de agua no superará el 30% en volumen, en particular el 15% en volumen, con respecto a la cantidad total de disolvente orgánico + agua y se encuentra preferiblemente en el intervalo de desde el 0,5 hasta el 30% en volumen, en particular en el intervalo de desde el 1 hasta el 15% en volumen, con respecto a la cantidad total de disolvente orgánico + agua.

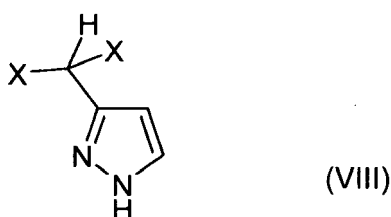
15 Preferiblemente, la reacción de un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de hidrazina de fórmula R^2HN-NH_2 , en la que R^2 tiene uno de los significados indicados anteriormente, se realiza a temperaturas de desde 60 hasta 150°C. Por regla general el límite de temperatura superior es el punto de ebullición del respectivo disolvente en el caso de una gestión de la reacción sin presión.

20 Preferiblemente, se utiliza el compuesto de hidrazina de fórmula R^2HN-NH_2 en cantidades al menos equimolares o en exceso. Preferiblemente, se utilizan de 1,0 a 1,2 moles, en particular aproximadamente de 1,01 a 1,1 moles del compuesto de hidrazina de fórmula R^2HN-NH_2 , especialmente metilhidrazina, por cada mol de compuesto (V).

25 Durante la reacción del compuesto (V) con metilhidrazina el compuesto de hidrazina de fórmula R^2HN-NH_2 , se añadirá por regla general preferiblemente como disolución en el disolvente orgánico usado para la reacción o en agua, al compuesto de fórmula (V) o a una disolución del mismo en un disolvente orgánico o mezcla de disolvente/agua. La adición en el orden inverso o la adición simultánea de los compuestos de partida es igualmente posible.

30 En una forma de realización especial según la invención, los componentes volátiles que se generan durante la reacción del compuesto (V) con un compuesto de hidrazina de fórmula R^2HN-NH_2 se eliminan de manera continua mediante destilación de la mezcla de reacción. El disolvente eliminado a este respecto dado el caso al mismo tiempo de la mezcla de reacción, se sustituye de manera continua por la cantidad correspondiente de disolvente nuevo.

En una forma de realización alternativa según la invención, el compuesto de fórmula (IV) se prepara partiendo de compuestos de fórmula (V), mediante la reacción de un compuesto de fórmula (V), con hidrazina para dar un compuesto de fórmula (VIII),



35 en la que X representa Cl o flúor, y la posterior N-alquilación del compuesto de fórmula (VIII).

En esta forma de realización, se usa hidrazina preferiblemente en forma de hidrazina hidratada.

Preferiblemente se utiliza hidrazina, dado el caso como hidrazina hidratada, en cantidades al menos equimolares o en exceso. Preferiblemente se utilizan de 1,0 a 2,0 moles, en particular aproximadamente de 1,2 a 1,8 moles de hidrazina por cada mol de compuesto de fórmula (V) que debe hacerse reaccionar.

40 Para la reacción de compuestos de fórmula (V) con hidrazina se procederá por regla general de tal manera que se añade el compuesto de fórmula (V), preferiblemente en forma de una disolución en un disolvente orgánico adecuado, al compuesto de hidrazina, preferiblemente a una disolución de hidrazina hidratada. Preferiblemente se dispone previamente hidrazina como disolución en un disolvente orgánico o mezcla de disolvente/agua.

45 Alternativamente, también puede procederse de tal manera que se añade hidrazina, especialmente hidrazina hidratada, preferiblemente como disolución en un disolvente orgánico o mezcla de disolvente/agua, al compuesto de fórmula (V) o a una disolución del mismo en un disolvente orgánico o mezcla de disolvente/agua.

5 Disolventes orgánicos adecuados para la reacción con hidrazina, especialmente hidrazina hidratada, son disolventes polares próticos, por ejemplo alcoholes alifáticos con preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol o terc-butanol, o ácidos carboxílicos, tales como ácido acético, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xilenos, cumeno, clorobenceno, nitrobenzono o terc-butilbenceno, disolventes polares apróticos, por ejemplo éteres cíclicos o acíclicos tales como dietil éter, metil-terc-butil éter (MTBE), tetrahidrofurano (THF) o dioxano, amidas cíclicas o acíclicas, tales como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o tetrametilurea, o nitrilos alifáticos tales como acetonitrilo o propionitrilo, así como mezclas de los disolventes mencionados anteriormente.

10 Preferiblemente, la reacción tiene lugar en un disolvente polar prótico, en particular en un alcohol C₁-C₄ o un ácido carboxílico y de manera especialmente preferible en metanol, etanol, acetonitrilo o ácido acético, o en una mezcla de un disolvente polar prótico con un disolvente polar aprótico o en una mezcla de estos disolventes con agua. La reacción puede realizarse sin agua, es decir la concentración de agua, con respecto a la cantidad total de disolvente asciende a menos del 0,5% en volumen. Sin embargo, la reacción en la etapa b) tiene lugar preferiblemente en presencia de agua. Preferiblemente, la cantidad de agua no superará el 30% en volumen, en particular el 15% en volumen, con respecto a la cantidad total de disolvente orgánico + agua y se encuentra preferiblemente en el intervalo de desde el 0,5 hasta el 30% en volumen, en particular en el intervalo de desde el 1 hasta el 15% en volumen, con respecto a la cantidad total de disolvente orgánico + agua.

20 Preferiblemente, la reacción se realiza a temperaturas de desde -80 hasta +100°C. Por regla general el límite de temperatura superior es el punto de ebullición del respectivo disolvente en el caso de una gestión de la reacción sin presión. Preferiblemente no se superará una temperatura de reacción de 60°C y en particular de 40°C. A menudo la reacción se realizará por motivos prácticos a temperatura ambiente.

25 El tratamiento final de la mezcla de reacción y la obtención del compuesto de pirazol de fórmula (VIII) tiene lugar de manera habitual, por ejemplo mediante la eliminación del disolvente, por ejemplo mediante destilación o mediante un tratamiento final extractivo en medio acuoso o mediante una combinación de estas medidas. Una purificación adicional puede tener lugar, por ejemplo, mediante cristalización o mediante cromatografía. Sin embargo, a menudo el producto ya se produce en una pureza, que hace que procedimientos de purificación adicionales sean superfluos.

Los compuestos de fórmula (VIII) se convierten a continuación mediante N-alquilación en compuestos de fórmula (IV).

30 Las condiciones adecuadas para la N-alquilación de pirazoles son en sí conocidas. Para la N-alquilación de compuestos de fórmula (VIII) ha demostrado ser adecuado en particular el uso de agentes de alquilación en presencia de bases inorgánicas.

35 Agentes de alquilación adecuados son, por ejemplo, los compuestos de fórmula LG-R². En los agentes de alquilación LG-R² LG puede seleccionarse de entre halógeno u O-SO₂-R_m, representando R^m alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ o arilo, que dado el caso están sustituidos con halógeno, alquilo C₁-C₄ o halo-alquilo C₁-C₄. A este respecto R² tiene uno de los significados indicados anteriormente y representa en particular alquilo C₁-C₆ y especialmente metilo.

La alquilación tiene lugar habitualmente a temperaturas en el intervalo de desde -78°C hasta el punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente desde -50°C hasta 65°C, en particular preferiblemente desde -30°C hasta 65°C. Por regla general la reacción se lleva a cabo en un disolvente, preferiblemente en un disolvente orgánico inerte.

40 Disolventes adecuados son, entre otros, tolueno, diclorometano, tetrahidrofurano o dimetilformamida o sus mezclas.

45 Bases adecuadas son compuestos inorgánicos tales como hidróxidos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de calcio, óxidos de metal alcalino o metal alcalinotérreo tales como óxido de litio, óxido de sodio, óxido de calcio y óxido de magnesio, hidruros de metal alcalino y de metal alcalinotérreo tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio, amidas de metal alcalino tales como amida de litio, amida de sodio y amida de potasio, carbonatos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo tales como carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de calcio así como hidrogenocarbonatos de metal alcalino tales como hidrogenocarbonato de sodio. Son especialmente adecuados los carbonatos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo o hidróxidos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo. Naturalmente también pueden usarse mezclas de distintas bases.

50 Las bases se utilizan en general de manera equimolar. También pueden usarse en exceso o incluso como disolvente. En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, la base se añade en una cantidad equimolar o cantidad esencialmente equimolar.

En una forma de realización preferida adicional del procedimiento según la invención, en el caso de la N-alquilación

se trata de una N-metilación. En esta forma de realización son adecuados en particular sulfato de dimetilo o fosfato de trimetilo como agente de alquilación.

5 La manera alternativa explicada anteriormente se prefiere en particular, cuando X en los compuestos de fórmula (V) representa flúor, mientras que la reacción descrita anteriormente de compuestos de fórmula (V) con compuestos de hidrazina de fórmula R^2HN-NH_2 se prefiere en particular, cuando X representa cloro.

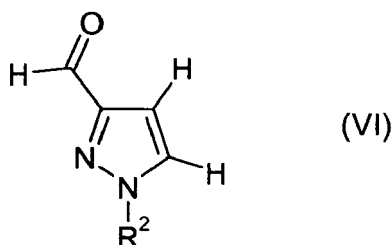
Alternativamente, también pueden prepararse compuestos de fórmula (IV), en la que X representa cloro, mediante la reacción de 1,1,4-tricloro-3-buten-2-ona con 1,1-dimetilhidrazina.

Los compuestos de fórmula (IV), en la que X representa cloro, pueden convertirse tal como se mostró anteriormente mediante intercambio de halógeno en los compuestos de fórmula (IV), en la que X representa flúor.

10 Alternativamente, los compuestos de fórmula (VIII), en la que X representa Cl, pueden someterse a un intercambio de halógeno y a una posterior N-alkilación, obteniendo un compuesto de fórmula (IV), en la que X representa flúor.

En una forma de realización adicional según la invención, preparar un compuesto de fórmula (IV) comprende las siguientes etapas:

A.1.1b) preparar un compuesto de fórmula (VI),



15

en la que R^2 tiene uno de los significados indicados anteriormente, así como

A.1.2b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) mediante la conversión del grupo carbonilo en un grupo dihalometilo con un agente de halogenación adecuado.

20 La preparación de un compuesto de fórmula (VI) así como la conversión de un grupo carbonilo en un grupo dihalometilo tiene lugar preferiblemente en las condiciones descritas anteriormente o de manera análoga a los métodos descritos anteriormente para los compuestos de fórmula (VI) 4-clorados o 4-bromados.

En una forma de realización adicional según la invención, preparar un compuesto de fórmula (IV) comprende las siguientes etapas:

A.1.1c) desprotonar un acetal de propargilaldehído,

25 A.1.2c) hacer reaccionar el acetal de propargilaldehído desprotonado de la etapa A.1.1c con un compuesto de fórmula CHX_2Cl , en la que X representa F o Cl, y

A.1.3c) convertir posteriormente el producto de reacción de la etapa A.1.2c en un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de hidrazina de fórmula R^2HN-NH_2 , en la que R^2 tiene uno de los significados indicados anteriormente.

30 Puede accederse a acetales de propargilaldehído, en particular dimetilacetal de propargilaldehído, por ejemplo mediante acetalización de acroleína con formiatos de trialquilo, por ejemplo formiato de trimetilo, la posterior adición de bromo y la doble eliminación de HBr (Tetrahedron 2001, 56 (3), 425).

La desprotonación del acetal de propargilaldehído tiene lugar preferiblemente mediante la reacción con una base adecuada. Bases adecuadas son, por ejemplo, compuestos de alquil-litio, tales como butil-litio, o amidas de metal alcalino, tales como $LiNH_2$ o $NaNH_2$.

35 Habitualmente se llevará a cabo la desprotonación en un disolvente seco adecuado, a una temperatura de desde -120 hasta $-20^\circ C$, preferiblemente de -100 a $-50^\circ C$. Disolvente seco significa que el disolvente presenta un contenido en agua de menos de 1000 ppm y en particular no superior a 100 ppm. Ejemplos de disolventes adecuados son, por ejemplo, éteres cíclicos o acíclicos tales como dietil éter, metil-terc-butil éter (MTBE), diisopropil éter,

tetrahidrofurano (THF) o dioxano, hidrocarburos aromáticos o (ciclo)alifáticos tales como tolueno, xilenos, hexano, ciclohexano y similares, así como mezclas de estos disolventes.

5 La reacción del acetal de propargilaldehído desprotonado tiene lugar convenientemente sin un aislamiento previo del compuesto desprotonado, en las condiciones descritas anteriormente, mediante la adición de un compuesto de fórmula CHX_2Cl . El compuesto CHX_2Cl se añade a menudo en forma de una disolución, preferiblemente como disolución en el disolvente usado para la reacción. Si X en el compuesto de fórmula CHX_2Cl representa F, éste se añade preferiblemente como gas.

10 Habitualmente se aislará el dialquilacetal de propargilaldehído sustituido con dihalometilo así obtenido mediante un tratamiento final extractivo en medio acuoso. Una purificación adicional del producto de reacción puede tener lugar, por ejemplo, por destilación.

15 La reacción del dialquilacetal de propargilaldehído sustituido con dihalometilo para dar un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de hidrazina de fórmula $\text{R}^2\text{HN-NH}_2$, especialmente con metilhidrazina, tiene lugar preferiblemente en presencia de ácido sulfúrico concentrado. El ácido sulfúrico se usa a este respecto de manera aproximadamente equimolar. Preferiblemente, en esta forma de realización especial se realizará la reacción a temperaturas de desde 60 hasta 150°C . Por regla general el límite de temperatura superior es el punto de ebullición del disolvente usado en el caso de una gestión de la reacción sin presión. Un disolvente preferido para esta forma de realización especial es el ácido acético (ácido acético glacial). Preferiblemente, en esta forma de realización especial se utiliza el compuesto de hidrazina de fórmula $\text{R}^2\text{HN-NH}_2$ en exceso. Preferiblemente se utilizan de 1 a 3 moles, en particular aproximadamente de 1,5 a 2,5 moles del compuesto de hidrazina por cada mol del dialquilacetal de propargilaldehído sustituido con dihalometilo. De manera especialmente preferible, en esta forma de realización especial el compuesto de hidrazina de fórmula $\text{R}^2\text{HN-NH}_2$ y especialmente la metilhidrazina se utiliza en forma de una disolución acuosa.

25 En una forma de realización alternativa según la invención, los compuestos de fórmula (IV) se preparan partiendo de un acetal de propargilaldehído, mediante la conversión del producto de reacción de la etapa A.1.2c con hidrazina en un compuesto de fórmula (VIII), tal como se definió anteriormente, y la posterior N-alkilación del compuesto de fórmula (VIII).

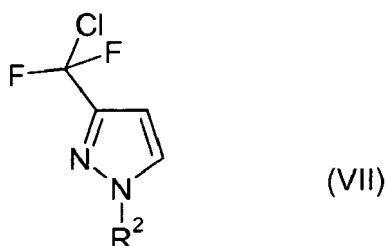
30 Con respecto a la preparación del producto de reacción de la etapa A.1.2c es aplicable lo dicho anteriormente para preparar un compuesto de fórmula (V) partiendo de un acetal de propargilaldehído. Con respecto a la reacción del producto de reacción con hidrazina para dar un compuesto de fórmula (VIII) es aplicable por analogía lo dicho anteriormente para preparar un compuesto de fórmula (V) a partir del producto de reacción, utilizándose en lugar de metilhidrazina en presencia de ácido sulfúrico para la preparación de un compuesto de fórmula (VIII) preferiblemente sulfato de hidrazina.

Con respecto a la N-alkilación de un compuesto de fórmula (VIII) es aplicable lo dicho anteriormente.

35 Este modo se prefiere en particular, cuando X en el producto de reacción de la etapa A.1.2c representa flúor, mientras que la reacción descrita anteriormente del producto de reacción de la etapa A.1.2c con un compuesto de hidrazina de fórmula $\text{R}^2\text{HN-NH}_2$ se prefiere en particular, cuando X representa cloro.

En una forma de realización adicional según la invención, preparar un compuesto de fórmula (IV), en la que X representa flúor, comprende las siguientes etapas:

A.1.1d) preparar un compuesto de fórmula (VII)



40 en la que R^2 tiene uno de los significados indicados anteriormente y

A.1.2d) desclorar el compuesto de fórmula (VII).

Métodos para la eliminación selectiva de cloro de un grupo difluorometilo, designado en el presente documento

como descloración, se describen por ejemplo en Medebielle, Tetrahedron Lett. 2001, 42, 4811 o Harris, Synth. Comm. 1987, 17, 1587. Por ejemplo pueden hacerse reaccionar compuestos de fórmula (VII) en presencia de agentes reductores, tales como níquel Raney o Rongalit ($\text{NaO-S(=O)CH}_2\text{OH}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$), para dar compuestos de fórmula (IV), en la que X representa flúor.

5 Tal como se muestra, los compuestos de fórmula (VII) son adecuados de manera ventajosa para la preparación según la invención de compuestos de fórmula (IV) y por consiguiente para la preparación según la invención de compuestos de fórmula (I). Por consiguiente, un objeto adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (VII).

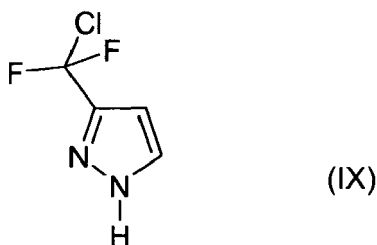
10 Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse, por ejemplo, mediante la reacción de 4-alcoxi-1-cloro-1,1-difluorobut-3-en-2-onas con un compuesto de hidrazina de fórmula $\text{R}^2\text{HN-NH}_2$, especialmente metilhidrazina. Las 4-alcoxi-1-cloro-1,1-difluorobut-3-en-2-onas pueden prepararse, por ejemplo, de manera análoga a la preparación descrita anteriormente de compuestos (V), mediante la reacción de cloruro de clorodifluoroacetilo o anhídrido clorodifluoroacético en lugar de cloruros de dihaloacetilo con alquilvinil éteres.

15 Para la reacción del compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de hidrazina de fórmula $\text{R}^2\text{HN-NH}_2$, especialmente metilhidrazina, ha demostrado ser especialmente ventajoso usar ácido acético como disolvente. La reacción se realiza en esta forma de realización especial preferiblemente sin agua, es decir la concentración de agua, con respecto a la cantidad total de disolvente asciende a menos del 0,5% en volumen. En estas condiciones de reacción especiales se realiza la reacción del compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de hidrazina de fórmula $\text{R}^2\text{HN-NH}_2$, especialmente metilhidrazina, por regla general sin aporte de energía térmica.

20 Preferiblemente se utiliza el compuesto de hidrazina de fórmula $\text{R}^2\text{HN-NH}_2$ en cantidades al menos equimolares o en exceso. Preferiblemente se utilizan de 1,0 a 1,5 moles, en particular aproximadamente de 1,01 a 1,2 moles del compuesto de hidrazina de fórmula $\text{R}^2\text{HN-NH}_2$ por cada mol del compuesto (VII).

25 Durante la reacción del compuesto (VII) con un compuesto de hidrazina de fórmula $\text{R}^2\text{HN-NH}_2$ se añadirá por regla general el compuesto de hidrazina, preferiblemente como disolución en el disolvente orgánico usado para la reacción, al compuesto de fórmula (VII), o a una disolución del mismo en un disolvente orgánico.

En una forma de realización adicional según la invención, preparar un compuesto de fórmula (VIII), en la que X representa F, comprende preparar un compuesto de fórmula (IX)



así como desclorar el compuesto de fórmula (IX).

30 Con respecto a la descloración de compuestos de fórmula (IX) es aplicable por analogía lo dicho para la descloración de compuestos de fórmula (VII).

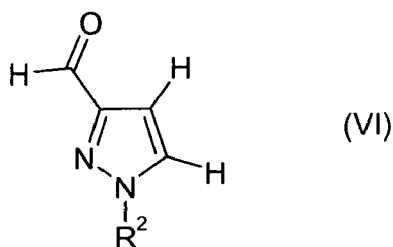
35 Tal como se muestra, los compuestos de fórmula (IX) son adecuados de manera ventajosa para la preparación según la invención de compuestos de fórmula (VIII) y por consiguiente para la preparación según la invención de compuestos de fórmula (I). Por consiguiente, un objeto adicional de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (IX).

La preparación de compuestos de fórmula (IX) puede tener lugar, por ejemplo, de manera análoga a la preparación de compuestos de fórmula (VII), usándose en los respectivos procedimientos hidrazina en lugar del compuesto de hidrazina de fórmula $\text{R}^2\text{HN-NH}_2$.

40 Con respecto a las condiciones de reacción preferidas durante la reacción con hidrazina, es aplicable lo dicho para la reacción de compuestos de fórmula (V) con hidrazina.

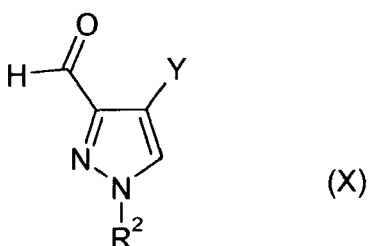
En una forma de realización alternativa, la preparación de compuestos de fórmula (II) según de la presente invención comprende

A.1') preparar un compuesto de fórmula (VI),



en la que R² tiene uno de los significados indicados anteriormente,

5 A.2') clorar o bromar un compuesto de fórmula (VI) en la posición 4 del pirazol, obteniéndose un compuesto de fórmula (X),



en la que Y representa Cl o Br, así como

A.3') convertir el grupo carbonilo del compuesto de fórmula (X) en un grupo dihalometilo.

10 Los compuestos de fórmula (VI) pueden prepararse, por ejemplo, mediante la reacción de 4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxi-3-en-2-ona con un compuesto de hidrazina de fórmula R²HN-NH₂ en presencia de una base adecuada y un tratamiento final ácido posterior. La reacción tiene lugar habitualmente en disolución acuosa. Bases adecuadas son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, tales como KOH o NaOH. La 4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxi-3-en-2-ona puede prepararse, por ejemplo, mediante la reacción de un acetal de dimetilformamida con dimetilacetal de metilglioxal.

15 La bromación del compuesto de fórmula (VI) tiene lugar habitualmente con N-bromosuccinimida (NBS) o 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (DDH). La cloración del compuesto de fórmula (VI) tiene lugar de manera correspondiente con N-clorosuccinimida (NCS). El uso de un disolvente polar, tal como dimetilformamida, N-metilpirrolidona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilacetamida, dimetiletilenurea, dimetilpropilenurea (DMPU) o tetrametilurea, ha demostrado ser especialmente adecuado para la halogenación de compuestos de fórmula (VI). La temperatura de reacción se encuentra habitualmente en un intervalo de desde -10 hasta 80°C. El experto en la
20 técnica conoce condiciones de reacción adicionales para la halogenación, que llevan igualmente al objetivo.

25 Para la conversión del grupo aldehído del compuesto (VI) en un grupo dihalometilo, especialmente en un grupo difluorometilo, ha demostrado ser adecuado, por ejemplo, la reacción de un compuesto de fórmula (VI) clorado o bromado previamente con trifluoruro de dimetilaminoazufre (DAST). Esta reacción se realiza habitualmente en un disolvente inerte, tal como diclorometano, a una temperatura en el intervalo de desde -50 hasta -10°C, especialmente a una temperatura de aproximadamente -20°C. El DAST se utiliza habitualmente en una cantidad de desde 2 hasta 4, preferiblemente de 2,5 a 3 equivalentes molares, con respecto a un mol del compuesto de fórmula (VI) clorado o bromado previamente.

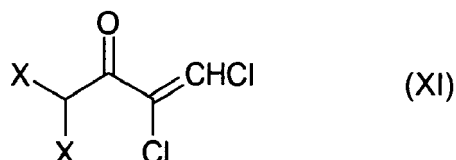
30 Alternativamente, el grupo carbonilo puede convertirse mediante la reacción con cloruro de tionilo en presencia de trifenilfosfina en un grupo diclorometilo. Si se desea, éste puede convertirse en las condiciones descritas anteriormente para el intercambio de halógeno en un grupo difluorometilo.

35 En una forma de realización adicional según la invención, la preparación de compuestos de fórmula (II), en la que Y representa Cl, comprende la reacción de 1,2-dicloroetano con cloruro de dihaloacetilo en presencia de un ácido de Lewis, tal como AlCl₃, para dar (Z)-1,1-dihalo-3,4-dihalobut-3-en-2-ona, la reacción del producto de reacción obtenido con un compuesto de hidrazina de fórmula R²HN-NH₂, en la que R² tiene uno de los significados indicados anteriormente, así como la posterior conversión del grupo diclorometilo mediante intercambio de halógeno en un grupo difluorometilo. Con respecto a las realizaciones especiales de la reacción con un compuesto de hidrazina de

fórmula R^2HN-NH_2 así como con respecto al intercambio de halógeno se remite a las partes correspondientes de la descripción. Éstas son aplicables por analogía.

Por consiguiente, un objeto adicional de la presente invención se refiere a un procedimiento según la invención, en el que preparar un compuesto de fórmula (II), en la que Y representa Cl, comprende

- 5 A.1'') preparar un compuesto de fórmula (XI),



en la que X representa F o Cl,

- 10 A.2'') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de hidrazina adecuado de fórmula R^2HN-NH_2 para dar un compuesto de fórmula general (II), en la que X representa F o Cl, Y representa Cl y R^2 tiene uno de los significados indicados anteriormente, así como

A.3'') dado el caso, en el caso de que X en el compuesto de fórmula (II) represente cloro, intercambiar el halógeno por flúor.

A continuación se explica la producción de pirazol-4-ilcarboxamidas sustituidas con difluorometilo así como sus precursores de síntesis mediante ejemplos.

15 Ejemplos

1. Producción de amida del ácido N-(2-(3,4,5-trifluorofenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico

1.1 Producción de 1,1-difluoro-4-etoxi-3-buten-2-ona (y 1,1-difluoro-4,4-dietoxi-2-butanona)

A etilvinil éter (al 99%, 120 g, 1,375 mol) se le añadió gota a gota a 0°C cloruro de difluoroacetilo (41,4 g, 0,36 mol) desde un embudo de decantación enfriado hasta -10°C en el plazo de 37 min. Tras 7 h, se calentó hasta 22°C y se agitó 12 h adicionales. A continuación se sometió la mezcla de reacción amarillenta ligeramente viscosa (133 g) a una destilación instantánea. Se obtuvieron 48,5 g de destilado (temp. de transición 52-55°C a 0,4 mbar). Además se condensaron 30 g adicionales en la trampa de condensación. El destilado contenía 1,1-difluoro-4-etoxi-3-buten-2-ona (54,7% de sup. de CG) y 1,1-difluoro-4,4-dietoxi-2-butanona (30,9% de sup. de CG 10,4 min.). El condensado de la trampa de condensación contenía 1,1-difluoro-4-etoxi-3-buten-2-ona (13,2% de sup. de CG) y 1,1-difluoro-4,4-dietoxi-2-butanona (17,1% de sup. de CG).

1,1-Difluoro-4-etoxi-3-buten-2-ona:

EM-IE (CG-EM) [m/z]: 150 [M]⁺; ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 14,4, 68,4, 98,9, 110,7, 166,8, 187,4 ppm;

1,1-Difluoro-4,4-dietoxi-2-butanona:

EM-IE [m/z] = 151; ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 15,2, 46,53, 62,55, 98,9, 110,7, 196,5 ppm.

30 1.2 Producción de 3-difluorometil-N-metilpirazol

A una disolución de metilhidrazina (al 99%, 11,9 g, 0,258 mol) en ácido acético (460 ml) se le añadió gota a gota a 22°C una disolución de 45 g de una mezcla al 85,6%, que contenía 1,1-difluoro-4-etoxi-3-buten-2-ona (0,164 mol) y 1,1-difluoro-4,4-dietoxi-2-butanona (0,071 mol) en una razón de 2,3/1, en ácido acético (30 ml) a lo largo de 37 min. Se agitó la disolución de reacción obtenida 19 h a 22°C. A continuación se eliminó el ácido acético a presión reducida (43°C/30 mbar). Se llevó el residuo aceitoso a metil-terc-butil éter (MTBE, 300 ml) y se lavó con agua (250 ml). Se extrajo la fase acuosa una vez con MTBE (150 ml). Se secaron las disoluciones orgánicas recogidas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida (40°C/de 400 a 30 mbar). Se destiló de manera fraccionada el residuo (23,5 g) para aislar el producto. La fracción principal (21,5 g; temperatura de transición ≤ 52°C a 22 mbar) contenía 3-difluoro-N-metilpirazol y 5-difluoro-N-metilpirazol en una razón de 2,6:1 (tiempos de retención de CG: isómero 5: 7,6 min.; isómero 3: 9,2 min.). Considerando las cantidades de producto encontradas en las fracciones secundarias y en las trampas de condensación, se obtiene un rendimiento del 75,5%

(suma de los dos isómeros). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,95$ (s, 3H), 6,42 (s, 1 H), 6,68 (t, 1H), 7,4 ppm (s, 1H).

1.3 Producción de 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol

1.3.a) Halogenación con bromo

5 A una disolución de 3-difluorometil-N-metilpirazol (2,0 g) en cloruro de metileno (80 ml), se le añadió gota a gota a 25°C bromo (Br_2 , 3 g). Se agitó la mezcla de reacción en total 22 h a 25°C y a continuación se mezcló con disolución acuosa de tiosulfato de sodio (0,1 M, 210 ml). Tras la separación de fases, se eliminó el disolvente de la fase orgánica a presión reducida (40°C/5 mbar). Se separó una parte del residuo obtenido (2,4 g de 2,8 g) mediante cromatografía en columna (SiO_2 , acetato de etilo/ciclohexano 1:6). Se aisló 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol en una cantidad de 1,4 g.

10 EM-IE [m/z]: 210, 212 [$\text{M}]^+$; $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3,9$ (s, 3H), 6,68 (t, 1 H), 7,43 ppm (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 39,84, 91,47, 110,48, 132,10, 143,54$ ppm.

1.3.b) Halogenación con NBS

15 A una disolución de 3-difluorometil-N-metilpirazol (5,0 g, 0,04 mol) en dimetilformamida (DMF, 40 ml) se le añadió gota a gota a 3-5°C una disolución de N-bromosuccinimida (NBS, 7,9 g, 0,04 mol) en DMF (20 ml) (ligeramente exotérmica). A continuación se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó 2 h adicionales. Después se vertió la mezcla de reacción con agitación sobre una mezcla de agua (200 ml) e hidróxido de sodio (conc., 5 ml) y se extrajo cuatro veces con metil-terc-butil éter (MTBE, 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con dis. de NaCl acuosa sat., se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo 4-bromo-3-difluorometil-N-metilpirazol como un aceite (9,5 g; pureza: 94,5% (análisis de CG); rendimiento 95,2%).

1.4 Producción de amida del ácido N-(2-(3,4,5-trifluorofenil)fenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico

25 A una disolución de 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol (5,00 g, 23,7 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadieron en autoclave 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina (5,29 g, 23,7 mmol), trietilamina (1,20 g, 11,8 mmol), cloruro de paladio (86 mg, 0,47 mmol), carbonato de potasio libre de agua (6,55 g, 47,4 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-bis(difenilfosfino)propano (313 mg, 0,71 mmol). Se purgó el autoclave tres veces con nitrógeno a 9 bar y a continuación 3 veces con monóxido de carbono a 10 bar. Se agitó 20 h la mezcla de reacción a una presión de monóxido de carbono de 9 mbar a una temperatura exterior de 130°C. Se filtró la suspensión de color castaño obtenida tras el enfriamiento y la reducción de la presión y se eliminaron los componentes volátiles del filtrado a presión reducida. Se llevó el residuo a una mezcla de tetrahidrofurano (60 ml) y metil-terc-butil éter (MTBE, 60 ml), se lavó dos veces con ácido clorhídrico (al 5%, en cada caso 40 ml) y una vez con agua (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se agitó el residuo con diisopropil éter (20 ml), se separó mediante filtración el sólido y se secó a vacío. Se aislaron 5,20 g (rendimiento 54%) de la amida del ácido N-(2-(3,4,5-trifluorofenil)fenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico según análisis de HPLC (columna Chromolith SpeedROD RP-18e de Merck, 504,6 mm; gradiente: acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, 7 min. desde el 10% hasta el 95% de acetonitrilo) con una pureza del 93%. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 3,93$ (s), 6,65 (t), 7,00 (m), 7,23 (m), 7,42 (m), 7,80 (s, a.), 7,96 (s), 8,20 ppm (m).

2. Producción catalizada por paladio de amida del ácido N-(2-(3,4,5-trifluorofenil)fenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico con diversos ligandos de fosfina

40 Se realizaron las reacciones en un reactor paralelo (Chemspeed Accelerator). Se pesaron los eductos bajo atmósfera de nitrógeno o se añadieron como disolución. La presión parcial de CO ascendía a temperatura ambiente a ~10 bar. Se calentaron los bloques del reactor con agitación hasta 130-150°C. A este respecto aumenta la presión hasta ~15 bar. Tras un tiempo de reacción de 16 h, el enfriamiento y la reducción de la presión de la mezcla de reacción se añadió decano o dietil éter de dietilenglicol (DEGEE) como patrón interno y se valoraron las reacciones mediante el % de superficie de CG de los componentes principales.

45 2.a) Reacción en presencia de 1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano (DCPP)

50 Bajo gas protector se pesaron $\text{Pd}(\text{C}_6\text{H}_4\text{CN})_2\text{Cl}_2$ (2,3 mg, 0,0060 mmol), DCPP (7,9 mg, 0,018 mmol), diazabicycloundeceno (DBU, 274,0 mg, 1,8 mmol), 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol (253,3 mg, 1,2 mmol) y 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina (267,8 mg, 1,2 mmol). Bajo argón se añadió dimetilformamida (DMF, 5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. A continuación se agitó vigorosamente la mezcla de reacción a una presión de CO de 15 bar a una temperatura de 130°C durante 16 h. Tras el enfriamiento de la mezcla de reacción, se añadió DEGEE (0,2 ml) para el análisis de CG como patrón estándar.

Resultado del análisis de CG [% de superficie]: 58,36 de DMF; 4,14 de DEGEE; 1,16 de 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol; 0,11 de 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina; 12,92 de la amida del ácido N-(2-(3,4,5-trifluorofenil)-fenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico.

Esto corresponde a un rendimiento formal > 90%.

5 2.b) Reacción en presencia de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF)

10 Bajo gas protector se pesaron Pd(C₆H₄CN)₂Cl₂ (2,3 mg, 0,0060 mmol), DPPF (10,0 mg, 0,018 mmol), trietilamina (91,1 mg, 0,9 mmol), carbonato de potasio (124,4 mg, 0,9 mmol), 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol (253,3 mg, 1,2 mmol) y 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina (267,8 mg, 1,2 mmol). Bajo argón se añadió acetonitrilo (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción obtenida durante 10 min. A continuación se agitó vigorosamente la mezcla de reacción a una presión de CO de 15 bar a una temperatura de 130°C durante 16 h. Tras el enfriamiento de la mezcla de reacción, se añadió DEGEE (0,2 ml) para el análisis de CG como patrón estándar.

Resultado del análisis de CG [% de superficie]: 76,49 de acetonitrilo; 3,87 de DEGEE; 0,00 de 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol; 2,10 de 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina; 12,25 de la amida del ácido N-(2-(3,4,5-trifluorofenil)-fenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico.

15 Esto corresponde a un rendimiento formal > 85%.

2.c) Reacción en presencia de 1,3-bis(di-(2,6-dimetoxifenil)fosfino)propano ((o-MeO)-DPPP)

20 Bajo gas protector se pesaron Pd(C₆H₄CN)₂Cl₂ (23 mg, 0,0060 mmol), (o-MeO)-DPPP (9,6 mg, 0,018 mmol), carbonato de potasio (248,8 mg, 1,8 mmol), 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol (253,3 mg, 1,2 mmol) y 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina (26,8 mg, 1,2 mmol). Bajo argón se añadió N-metilpirrolidona (NMP, 5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. A continuación se agitó vigorosamente la mezcla de reacción a una presión de CO de 15 bar a una temperatura de 130°C durante 16 h. Tras el enfriamiento de la mezcla de reacción, se añadió DEGEE (0,2 ml) para el análisis de CG como patrón estándar.

25 Resultado del análisis de CG [% de superficie]: 83,14 de NMP; 1,25 de DEGEE; 0,17 de 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol; 3,15 de 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina; 2,87 de la amida del ácido N-(2-(3,4,5-trifluorofenil)-fenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico.

Esto corresponde a un rendimiento formal > 34%.

2.d) Reacción en presencia de 1,3-bis(diciclohexilfosfino)propano (DCPP)

30 Bajo gas protector se pesaron Pd(C₆H₄CN)₂Cl₂ (2,3 mg, 0,0060 mmol), DCCP (7,9 mg, 0,018 mmol), trietilamina (91,1 mg, 0,9 mmol), carbonato de potasio (124,4 mg, 0,9 mmol), 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol (253,3 mg, 1,2 mmol) y 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina (26,8 mg, 1,2 mmol). Bajo argón se añadió acetonitrilo (MeCN, 5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. A continuación se agitó vigorosamente la mezcla de reacción a una presión de CO de 15 bar a una temperatura de 130°C durante 16 h. Tras el enfriamiento de la mezcla de reacción, se añadió DEGEE (0,2 ml) para el análisis de CG como patrón estándar.

35 Resultado del análisis de CG [% de superficie]: 76,10 de MeCN; 3,86 de DEGEE; 1,20 de 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol; 4,26 de 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina; 8,54 de la amida del ácido N-(2-(3,4,5-trifluorofenil)-fenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico.

Esto corresponde a un rendimiento formal > 61%.

2.e) Reacción en presencia de 2-butil-2-etil-1,3-bis-(difenilfosfino)-propano (Bustar, Et,Bu-Pepstar)

40 Bajo gas protector se pesaron Pd(C₆H₄CN)₂Cl₂ (2,3 mg, 0,0060 mmol), Bustar (8,9 mg, 0,018 mmol), trietilamina (91,1 mg, 0,9 mmol), carbonato de potasio (124,4 mg, 0,9 mmol), 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol (253,3 mg, 1,2 mmol) y 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina (26,8 mg, 1,2 mmol). Bajo argón se añadió acetonitrilo (MeCN, 5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. A continuación se agitó vigorosamente la mezcla de reacción a una presión de CO de 15 bar a una temperatura de 130°C durante 16 h. Tras el enfriamiento de la mezcla de reacción, se añadió DEGEE (0,2 ml) para el análisis de CG como patrón estándar.

45 Resultado del análisis de CG [% de superficie]: 77,50 de MeCN; 3,88 de DEGEE; 0,04 de 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol; 3,23 de 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina; 9,89 de la amida del ácido N-(2-(3,4,5-trifluorofenil)-fenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico.

Esto corresponde a un rendimiento formal > 70%

2.f) Reacción en presencia de 1,3-bis(di-(2,6-dimetoxifenil)fosfino)propano (o-MeO-DPPP)

5 Bajo gas protector se pesaron Pd(C₆H₄CN)₂Cl₂ (2,3 mg, 0,0060 mmol), o-MeO-dppp (9,6 mg, 0,018 mmol), fosfato de potasio (382,1 mg, 1,8 mmol), 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol (25,3 mg, 1,2 mmol) y 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina (26,8 mg, 1,2 mmol). Bajo argón se añadió dimetilacetamida (DMA, 5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. A continuación se agitó vigorosamente la mezcla de reacción a una presión de CO de 15 bar a una temperatura de 130°C durante 16 h. Tras el enfriamiento de la mezcla de reacción, se añadió DEGEE (0,2 ml) para el análisis de CG como patrón estándar.

10 Resultado del análisis de CG [% de superficie]: 80,12 de DMA; 3,74 de DEGEE; 1,50 de 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol; 3,34 de 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina; 8,00 de la amida del ácido N-(2-(3,4,5-trifluorofenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico).

Esto corresponde a un rendimiento formal > 62%

2.g) Reacción en presencia de 2,2-dimetil-1,3-bis-(difenilfosfino)propano (Pepstar)

15 Bajo gas protector se pesaron Pd(C₆H₄CN)₂Cl₂ (2,3 mg, 0,0060 mmol), Pepstar (7,9 mg, 0,018 mmol), carbonato de potasio (248,8 mg, 1,8 mmol), 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol (253,3 mg, 1,2 mmol) y 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina (26,8 mg, 1,2 mmol). Bajo argón se añadió N-metilpirrolidona (NMP, 5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. A continuación se agitó vigorosamente la mezcla de reacción a una presión de CO de 15 bar a una temperatura de 130°C durante 16 h. Tras el enfriamiento de la mezcla de reacción, se añadió DEGEE (0,2 ml) para el análisis de CG como patrón estándar.

20 Resultado del análisis de CG [% de superficie]: 17,98 de NMP; 6,13 de DEGEE; 2,11 de 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol; 3,76 de 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina; 13,48 de la amida del ácido N-(2-(3,4,5-trifluorofenil)fenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico.

Esto corresponde a un rendimiento formal > 70%

2.h) Reacción en presencia de 1-[2-(bis(etil)fosfino)ferrocenil]etil-di-terc-butilfosfina (Josiphos tBu₂P-Fc-PEt₂)

25 Bajo gas protector se pesaron Pd(C₆H₄CN)₂Cl₂ (2,3 mg, 0,0060 mmol), Josiphos tBu₂P-Fc-PEt₂ (10,4 mg; 0,018 mmol), DBU (274,0 mg, 1,8 mmol), 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol (253,3 mg, 1,2 mmol) y 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina (26,8 mg, 1,2 mmol). Bajo argón se añadió dimetilformamida (DMF, 5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min. A continuación se agitó vigorosamente la mezcla de reacción a una presión de CO de 15 bar a una temperatura de 130°C durante 16 h. Tras el enfriamiento de la mezcla de reacción, se añadió DEGEE (0,2 ml) para el análisis de CG como patrón estándar.

30 Resultado del análisis de CG [% de superficie]: 58,85 de DMF; 4,48 de DEGEE; 0,37 de 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol; 4,34 de 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina; 9,66 de la amida del ácido N-(2-(3,4,5-trifluorofenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico).

Esto corresponde a un rendimiento formal > 67%.

35 2.i) Estudio de la dependencia de la presión de CO de la reacción en presencia de 2,2-dimetil-1,3-bis-(difenilfosfino)propano (Pepstar)

40 Se agitó una disolución de Pd(PhCN)₂Cl₂ (0,0375 mmol) y Pepstar (0,1125 mmol) en dimetilformamida (DMF, 5 ml) 30 minutos a temperatura ambiente. Se transfirió la disolución que contenía el catalizador preformado a un autoclave inertizado. Se transfirió una disolución de diazabicycloundeceno (DBU, 16,5 mmol), 3-difluorometil-1-metil-4-bromopirazol (15 mmol) y 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina (15 mmol) en DMF (40 ml) en una corriente de CO inversa a la disolución del catalizador al autoclave. Se realizó la reacción con agitación a 150°C y a la presión de CO indicada en la tabla 1 hasta la reacción completa del bromopirazol.

Tabla 1: Ensayos de carbonización a diferente presión de CO

Ensayo	Presión de CO [bar]	Tiempo de reacción [h]	Rendimiento aislado [%]
2.i.1	10	20	81
2.i.2	15	20	68
2.i.3	25	18,5	70
2.i.4	30	20	66
2.i.5	40	32	21

Tras finalizar la reacción, se mezcló la mezcla de reacción con metil-terc-butil éter (MTBE, 50 ml) y se lavó con agua (30 ml). Se extrajo la fase acuosa con MTBE (4 x 30 ml). A continuación se combinaron las fases orgánicas, se secaron y se eliminó el disolvente a presión reducida.

Se disolvió el residuo en tolueno (10 ml) y se calentó con agitación. A continuación se añadió n-hexano (10 ml). Tras pocos minutos se formaron cristales, que se filtraron tras 1 h, se lavaron con hexano y se secaron. Se concentró el filtrado, se disolvió el residuo así generado en tolueno y se mezcló con n-hexano. Así pudo aislarse producto adicional a partir del filtrado.

Pueden extraerse los tiempos de reacción necesarios para completarse la reacción así como los rendimientos aislados de la tabla 1.

¹H-RMN (499,8 MHz, CDCl₃, patrón interno: TMS): d = 3,87 (s, 3 H), 6,71 (t, J = 54,2 Hz, 1 H); 6,98 (m, 2 H), 7,25 (m, 2 H), 7,39 (m, 1 H), 7,91 (s a, 2 H), 8,08 ppm (d, J = 8,2, 1 H).

¹³C-RMN (125,7 MHz, CDCl₃, TMS como patrón interno): d = 39,51 (s), 111,5 (t, J = 233,2 Hz), 113,60 (ddd, J = 16,2 Hz, J = 5,32 Hz), 116,52 (s), 123,79 (s), 125,41 (s), 129,22 (s), 130,11 (s), 131,58 (td, J = J = 1,0 Hz), 134,29 (td, J = 7,0 Hz, J = 5,0 Hz), 134,51 (s), 135,9 (s), 135,85 (s), 139,53 (dt, J = 252,4 Hz, J = 15,1 Hz), 142,7 (t, J = 28,9 Hz), 151,3 (ddd, J = 251,0 Hz, J = 9,9 Hz, J = 4,1 Hz), 159,65 ppm (s).

2.k) Reacción en presencia de 2,2-dimetil-1,3-bis-(difenilfosfino)propano (Pepstar)

Se agitó una disolución de Pd(PhCN)₂Cl₂ (0,008 mmol) y Pepstar (0,024 mmol) en dimetilformamida (DMF, 5 ml) 30 minutos a temperatura ambiente. Se transfirió la disolución que contenía el catalizador preformado a un autoclave inertizado. Se transfirieron diazabicycloundeceno (DBU, 8,8 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,32 mmol) así como disoluciones de 3-difluorometil-1-metil-4-bromopirazol (8,8 mmol) y 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina (8 mmol) en DMF (en cada caso 20 ml) en una corriente de CO inversa a la disolución del catalizador al autoclave. Se agitó la mezcla de reacción 24 h a 150°C y a una presión de CO de 15 bar. La conversión con respecto a la 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina ascendía al 76% con una selectividad del 100%. La composición de la descarga de la reacción según el análisis de CG era tal como sigue: DMF 78,65% de sup., 3-difluorometil-1-metil-4-bromopirazol 0,0% de sup., DBU 12,98% de sup., 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina 1,99 [% de sup.] y amida del ácido N-(2-(3,4,5-trifluorofenil)-fenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico 6,38% de sup.

El tratamiento final tuvo lugar tal como se describe en el ejemplo 2.i) y dio como resultado un rendimiento aislado de la amida del ácido N-(2-(3,4,5-trifluorofenil)-fenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico del 45,4%.

2.l) Reacción en presencia de 2-butil-2-etil-1,3-bis-(difenilfosfino)-propano (Bustar)

Se agitó una disolución de Pd(PhCN)₂Cl₂ (0,0375 mmol) y Bustar (0,1125 mmol) en dimetilformamida (DMF, 10 ml) 30 minutos a temperatura ambiente. Se transfirió la disolución que contenía el catalizador preformado a un autoclave inertizado. Se transfirieron diazabicycloundeceno (DBU, 16,5 mmol), así como disoluciones de 3-difluorometil-1-metil-4-bromopirazol (16,5 mmol) y 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina (15 mmol) en DMF (en cada caso 25 ml) en una corriente de CO inversa a la disolución del catalizador al autoclave. Se agitó la mezcla de reacción 24 h a 150°C y a una presión de CO de 15 bar. La conversión con respecto a la 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina ascendía al 99% con una selectividad del 94%. La composición de la descarga de la reacción según el análisis de CG era tal como sigue: DMF 44,6% de sup., bromopirazol 0,1% de sup., DBU 29,7% de sup., 2-(3,4,5-trifluorofenil)anilina 0,3 [% de sup.] y amida del ácido N-(2-(3,4,5-trifluorofenil)-fenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico 22,7% de sup.

El tratamiento final tuvo lugar tal como se describe en el ejemplo 2.i) y dio como resultado un rendimiento aislado de la amida del ácido N-(2-(3,4,5-trifluorofenil)-fenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico del 78%.

3. Producción de 3-difluorometil-N-metilpirazol mediante la reacción de 3-difluorometil-NH-pirazol con hidrazina y N-metilación posterior

5 3.1 Producción de 3-difluorometil-NH-pirazol

10 A una disolución de hidrazina hidratada (al 100%, 0,31 g, 0,063 mol) en ácido acético (10 ml) se le añadió gota a gota a una temperatura de desde 22 hasta 31°C una disolución de 1 g de una mezcla al 86%, que contenía 1,1-difluoro-4-etoxi-3-buten-2-ona y 1,1-difluoro-4,4-di-etoxi-2-butanona en una razón de 1,5:1, en ácido acético (3 ml) a lo largo de 26 min. Se agitó la disolución 64 h a 22°C. A continuación se separó por destilación el ácido acético (42°C/30 mbar). Se llevó el residuo aceitoso a metil-terc-butil éter (MTBE, 4 ml) y se lavó tres veces con agua (10 ml). Se concentró una muestra de la disolución de MTBE a presión reducida (39°C/25 mbar, después a 0,4 mbar).

EM-IE (CG-EM) [m/z]: 118 [M]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,65 (s, 1 H), 6,8 (t, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 10,2 ppm (s, ancho, NH); ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 103,41, 111,09, 130,22, 146,41 ppm.

3.2 Producción de 3-difluorometil-N-metilpirazol

15 a) A una disolución de hidrazina hidratada (14,7 g, 0,294 mol) en ácido acético (600 ml) se le añadió gota a gota a 22°C una disolución en ácido acético (40 ml) de 59 g de una mezcla al 77,4%, que contenía 1,1-difluoro-4-etoxi-3-buten-2-ona (0,145 mol) y 1,1-difluoro-4,4-dietoxi-2-butanona (0,122 mol) en una razón de 1,1/1, a lo largo de 76 min. Se agitó la disolución 16 h a 22°C. A continuación se eliminó el ácido acético a presión reducida (45°C/28 mbar). Se llevó el residuo aceitoso a éster acético (450 ml) y se lavó con agua (450 ml). Volvió a extraerse la fase acuosa una vez con éster acético (250 ml). Se filtró la fase acuosa turbia sobre tierra de diatomeas. Volvió a lavarse la tierra de diatomeas con poco éster acético, volvió a extraerse la fase acuosa otra vez con MTBE (250 ml). Se secaron las disoluciones orgánicas recogidas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida. Quedó un residuo de 41,5 g.

25 b) Se disolvió una parte del residuo (37,4 g, 0,24 mol) en acetona (540 ml). A la disolución se le añadió carbonato de potasio (57,4 g). A continuación se añadió gota a gota sulfato de dimetilo (52,4 g, 0,42 mol) a lo largo de 73 min. A este respecto se calentó la mezcla de reacción hasta 31°C. A continuación se agitó la mezcla de reacción a una temperatura de desde 28,5 hasta 30°C durante 105 min., 18 h adicionales a 21°C y 75 min. adicionales a de 29 a 37°C. La mezcla de reacción contenía el 2,7% (sup. de CG) de educto así como 6,8% (sup. de CG) de sulfato de dimetilo. A continuación se eliminaron en rotavapor aproximadamente 390 g de acetona (40°C/300 mbar). Se llevó el residuo a agua (300 ml) y éster acético (200 ml). Tras la separación de fases se extrajo la fase acuosa con éster acético (100 ml). Se secaron las fases orgánicas recogidas sobre sulfato de sodio (30 g), se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida (40°C/de 400 a 300 mbar). Se destiló de manera fraccionada el residuo (40,6 g) para aislar el producto. La fracción principal (20,4 g, temp. de transición 20-65°C a 20 mbar) contenía 3-difluoro-N-metilpirazol y 5-difluoro-N-metilpirazol en una razón de 4,7:1 (tiempos de retención de CG: isómero 5: 7,6 min.; isómero 3: 9,2 min.).

Rendimiento de las etapas a) y b) (tras la destilación): 47% (suma de los dos isómeros). Considerando las cantidades de producto encontradas en las fracciones secundarias y en las trampas de condensación, se obtiene un rendimiento corregido del 58%.

3-Difluorometil-N-metilpirazol:

40 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,95 (s, 3H), 6,42 (s, 1 H), 6,68 (t, 1 H), 7,4 ppm (s, 1 H);

5-Difluorometil-N-metilpirazol:

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 4,95 (s, 3H), 6,42 (s, 1 H), 6,68 (t, 1 H), 7,4 ppm (s, 1 H).

El 3-difluorometil-N-metilpirazol así obtenido pueden utilizarse en el ejemplo 1.

4. Producción de 3-diclorometil-N-metilpirazol mediante producción *in situ* de 1,1-dicloro-4-etoxi-3-buten-2-ona

45 Se añadió cloruro de dicloroacetilo (al 98%, 30,2 g, 0,2 mol) en condiciones de reflujo (38°C) a etilvinil éter (200 ml, aproximadamente 2,09 mol). Tras 3 h se separaron por destilación aproximadamente 60 ml del etilvinil éter en exceso a 50°C. A continuación se añadió tolueno (100 ml). Se eliminaron los componentes volátiles junto con el tolueno a presión reducida (50°C/60 mbar). Volvió a mezclarse el residuo con tolueno (100 ml). Se calentó la

disolución amarillenta así producida hasta temperatura de reflujo. A continuación se añadió gota a gota, con una separación por destilación simultánea del tolueno, una disolución de metilhidrazina (al 98%, 9,4 g, 0,2 mol) en tolueno (100 ml) a lo largo de un periodo de tiempo de 70 min. A la vez se suministró de manera continua tolueno en una cantidad correspondiente a la del volumen obtenido como destilado a la mezcla de reacción. Tras 30 min. adicionales de agitación se enfrió hasta 25°C y se lavó con agua (1x100 ml y 1x50 ml). Se extrajeron las fases acuosas con cloruro de metileno (2x100 ml). Se concentraron las fases orgánicas y se eliminó el disolvente a presión reducida (50°C/15 mbar). Se separó el residuo (25,3 g) mediante destilación instantánea. Como destilado (12,9 g, temp. de transición 56-60°C/de 0,3 a 0,2 mbar) se obtuvo una mezcla de isómeros de 3-diclorometil-N-metilpirazol y 5-diclorometil-N-metilpirazol en una razón de 80:20 (% de sup. de CG). Esto corresponde a un rendimiento de 3-diclorometil-N-metilpirazol del 36%.

4a. Producción de 1,1-dicloro-4-etoxi-3-buten-2-ona

Se mezclaron entre sí cloruro de dicloroacetilo (al 95%, 16,5 g, 0,11 mol) y etilvinil éter (al 99%, 48,7 g, 0,67 mol) a aproximadamente 0°C y se agitaron 5 h. A continuación siguió agitándose aproximadamente 11 h a 22°C. A continuación se eliminó por destilación la mayor parte del etilvinil éter en exceso a presión reducida (40°C/300-400 mbar). A partir del residuo (18,7 g) se separó el producto mediante destilación instantánea (baño de aceite a 100°C/0,7 mbar; transición 72°C). Como destilado se obtuvo una mezcla de producto (15,6 g). Ésta se componía del 80% (% de sup. de CG) del producto deseado. Además la mezcla de producto se componía de aproximadamente el 5% (% de sup. de CG) de 1,1-dicloro-4,4-dietoxi-2-butanona. El rendimiento ascendió incluyendo el dietilacetal correspondiente a aproximadamente el 68%.

La 1,1-dicloro-4-etoxi-3-buten-2-ona así obtenida puede transformarse, por ejemplo de manera análoga al ejemplo 3 mediante la reacción con metilhidrazina en 3-diclorometil-N-metilpirazol.

5. Producción de 3-diclorometil-N-metilpirazol partiendo de 1,1,4-tricloro-3-buten-2-ona

A una disolución de 1,1-dimetilhidrazina (9,5 g, 0,156 mol) en metil-terc-butil éter (MTBE, 500 ml) se le añadió gota a gota a 20°C 1,1,4-tricloro-3-buten-2-ona (15 g, 0,078 mol) con calentamiento hasta 34°C en 37 min. Tras 2 h se formó una suspensión de color marrón pegajosa, que se filtró sobre tierra de diatomeas. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se sometió al residuo (7,6 g de un aceite viscoso) a una destilación fraccionada a presión reducida. Como fracción principal se obtienen 3 g de 3-diclorometil-N-metilpirazol con una pureza del 96,4% (sup. de CG.) (temp. de ebullición 65°C/0,3 mbar), que cristalizó en reposo. Mediante recristalización se obtuvo una muestra con una pureza > 99% (sup. de CG). p.f.: 38,5-40°C; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,88 (s, 3H), 6,5 (s, 1 H), 6,8 (s, 1 H), 7,34 ppm (s, 1H); ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ=65,24, 104,10, 131,60, 151,50 ppm.

6. Producción de 3-diclorometil-N-metilpirazol mediante producción *in situ* de 1,1-dicloro-4-etoxi-3-buten-2-ona y reacción con metilhidrazina

Se añadió cloruro de dicloroacetilo (al 98%, 15,1 g, 0,1 mol) a 10°C a etilvinil éter (100 ml, aproximadamente 1,04 mol). Tras 16 h se separaron por destilación aproximadamente 30 ml del etilvinil éter en exceso a 50°C. Después se añadió tolueno (100 ml) y se evaporaron conjuntamente los componentes volátiles con tolueno a presión reducida (50°C/60 mbar). Se disolvió el residuo en tolueno (aproximadamente 100 ml). Se mezcló esta disolución con ácido acético (100 ml). A continuación se añadió gota a gota con calentamiento hasta 30°C una disolución de metilhidrazina acuosa (al 40%, 11,5 g, 0,1 mol) a lo largo de 15 min. Se formó una mezcla de 2 fases, que se agitó 12 h adicionales a 25°C. A continuación se separaron las fases y se separó por destilación el tolueno a presión reducida (50°C/10 mbar). Se llevó el residuo a tolueno (100 ml) y volvió a concentrarse. Como residuo se obtuvieron 12,0 g de una mezcla de isómeros de 3-diclorometil-N-metilpirazol y 5-diclorometil-N-metilpirazol en una razón de 57:43 (% de sup. de CG).

7. Producción de 3-diclorometil-NH-pirazol partiendo de 1,1-dicloro-4-etoxi-3-buten-2-ona

A una disolución de hidrazina hidratada (9,7 g, 0,193 mol) en ácido acético (100 ml) se le añadió gota a gota a 22°C una disolución de 36,4 g de una mezcla, que contiene 1,1-dicloro-4-etoxi-3-buten-2-ona (0,154 mol) y 1,1-dicloro-4,4-dietoxi-2-butanona (21,5 mmol), en ácido acético (20 ml) a lo largo de 50 min. Se agitó la disolución durante 20 h a 22°C. A continuación se eliminó por destilación el ácido acético (42°C/25 mbar, después 0,2 mbar). Se llevó el residuo aceitoso a metil-terc-butil éter (MTBE, 150 ml) y se lavó tres veces con agua (30 ml). Se filtró la fase orgánica sobre tierra de diatomeas. Se concentró el filtrado (39°C/de 400 a 25 mbar, después 0,4 mbar).

Se obtuvieron 27 g de un producto bruto, que todavía contenía aproximadamente el 9% de ácido acético. Éste se utilizó en las siguientes reacciones sin purificación adicional.

EM-IE (CG-EM) [m/z]: 150 [M]⁺; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 6,65 (s, 1H), 6,9 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 10,5 ppm (s, ancho, 1H); ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ = 66,16, 102,76, 130,35, 150,31 ppm.

8. Producción de 3-difluoroclorometil-NH-pirazol partiendo de 4-butoxi-1-cloro-1,1-difluoro-but-3-en-2-ona

A una disolución de 4-butoxi-1-cloro-1,1-difluoro-but-3-en-2-ona (1,2 g, 0,005 mol) en etanol (6 ml) se le añadió gota a gota en el plazo de 10 minutos hidrazina hidratada (al 80%, 0,52 g, 0,008 mol). A continuación se agitó 5 h en condiciones de reflujo. Se concentró la suspensión de color amarillo parduzco obtenida en un rotavapor. Se llevó el residuo a éster acético (20 ml) y agua (20 ml). Tras la separación de las fases se extrajo de nuevo la fase acuosa con éster acético (20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida. El residuo aceitoso de color rojo claro (0,35 g) se componía aproximadamente del 65% de 3-difluoroclorometil-NH-pirazol y del 35% de éster etílico del ácido pirazol-3-carboxílico.

10 3-Difluoroclorometil-NH-pirazol: EM-IE [m/z]: 152 [M]⁺; ¹H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$):

δ = 6,68 (s, 1 H), 7,9 (s, 1H), 11,5-13,5 ppm (s, ancho, NH); ¹³C-RMN (125 MHz, $CDCl_3$):

δ = 103,61, 124,76, 131,18, 147,91 ppm. Éster etílico del ácido pirazol-3-carboxílico: EM-IE [m/z]: 140 [M]⁺; ¹H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$):

15 δ = 1,38 (t, 3H), 4,32 (q, 2H), 6,8 (s, 1 H), 7,8 (s, 1 H), 11,5-13,5 ppm (s, ancho, NH); ¹³C-RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 14,24, 60,2, 107,80, 132,30, 141,00, 161,60 ppm.

9. Producción de 3-difluoroclorometil-N-metilpirazol partiendo de 4-butoxi-1-cloro-1,1-difluorobut-3-en-2-ona

A una disolución de metilhidrazina (0,43 g, 0,009 mol) en tolueno (15 ml) se le añadió gota a gota a lo largo de 20 min. una disolución de 4-butoxi-1-cloro-1,1-difluorobut-3-en-2-ona (2 g, 0,009 mol) en tolueno (5 ml). La reacción transcurrió de manera ligeramente exotérmica. A continuación se agitó la mezcla de reacción a 0°C 30 min. Una muestra de CG mostró una conversión completa a 2 nuevos productos. Además se detectó n-butanol. A continuación se agitó la mezcla de reacción 2 días adicionales a temperatura ambiente. A continuación se concentró la disolución de reacción de color amarillo en un rotavapor. Se llevó el residuo aceitoso (1,4 g) a tolueno, con una punta de espátula se mezcló ácido p-toluenosulfónico (0,1 g) y se agitó a 80°C 1,5 h. A continuación se lavó la mezcla de reacción sucesivamente con una disolución de $NaHCO_3$ acuosa saturada (20 ml) y con agua (20 ml). Tras concentrar la fase orgánica se obtuvo como residuo un aceite de color amarillo (0,3 g).

EM-IE [m/z]: 166 [M]⁺; ¹H-RMN (500 MHz; $CDCl_3$): δ = 3,95 (s, 3H), 6,55 (s, 1H), 7,72 ppm (s, 1 H); ¹³C-RMN (125 MHz, $CDCl_3$): δ = 147,20, 104,35, 133,10, 39,65, 124,44 ppm.

10. Producción de 3-difluoroclorometil-N-metilpirazol partiendo de 4-butoxi-1-cloro-1,1-difluorobut-3-en-2-ona

A una disolución de 4-butoxi-1-cloro-1,1-difluorobut-3-en-2-ona (al 80%, 8 g, 0,03 mol) en ácido acético (60 ml) se le añadió gota a gota a lo largo de 30 minutos una disolución de metilhidrazina (1,6 g, 0,034 mol) en ácido acético (10 ml). La reacción transcurrió de manera ligeramente exotérmica. Se agitó la disolución aproximadamente 16 h a 25°C. A continuación se concentró la disolución de reacción a presión reducida (50°C/30 mbar). El análisis de CG del residuo dio como resultado una razón de isómeros de 11:1 a favor del isómero 3 (tiempos de retención de CG: 4,3 min. (isómero 5); 8,2 min. (isómero 3)). Se mezcló el residuo con metil-terc-butil éter (MTBE, 20 ml) y agua (20 ml). Tras la separación de fases se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida (50°C/30 mbar). Se estudió el residuo aceitoso (3,7 g) mediante análisis de CG. Las superficies de ambos isómeros correspondían al 73% de la superficie total de CG y se encontraban en una razón de 49:1 a favor del isómero 3. El rendimiento ascendió a aproximadamente el 58%.

EM-IE (CG-EM) [m/z]: 166 [M]⁺.

11. Producción de 3-difluoroclorometil-NH-pirazol partiendo de 4-butoxi-1-cloro-1,1-difluoro-but-3-en-2-ona

A una disolución de 4-butoxi-1-cloro-1,1-difluorobut-3-en-2-ona (al 80%, 8 g, 0,03 mol) en ácido acético (60 ml) se le añadió gota a gota una disolución de hidrazina hidratada (1,7 g, 0,034 mol) en ácido acético (10 ml) a lo largo de 30 minutos. La reacción transcurrió de manera ligeramente exotérmica. Se agitó la mezcla de reacción aproximadamente 16 h a 25°C. A continuación se eliminaron los componentes volátiles de la mezcla de reacción (50°C/30 mbar). Se mezcló el residuo con metil-terc-butil éter (MTBE, 20 ml) y agua (20 ml). Tras la separación de fases se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente (50°C/30 mbar). El residuo aceitoso (5,1 g) se componía según el análisis de CG del 80% de 3-difluoroclorometil-NH-pirazol (tiempo de retención de CG: 11,9 min.). Esto corresponde a un rendimiento del 89%.

12. Producción de 1-metilpirazol-3-carbaldehído partiendo de 4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona

A una disolución de NaOH (131,4 g, 3,29 mol) en agua (1700 ml) se le añadió gota a gota con enfriamiento metilhidrazina (151,3 g, 3,29 mol). A continuación se le añadió gota a gota 4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona (569 g, 3,28 mol) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico (al 36%, 219,6 g, 2,17 mol) y se agitó 4 h. A continuación se ajustó la mezcla de reacción con hidróxido de sodio (al 10%) a un valor de pH de 9,4. Tras extraer cuatro veces con cloruro de metileno (500 ml), se lavaron las fases orgánicas con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo aceitoso tenía según el análisis de CG una pureza del 73%. Además del 1-metilpirazol-3-carbaldehído deseado el residuo contenía como producto secundario un 10,7% de 5-carbaldehído. Éste se separó mediante destilación a presión reducida (temperatura de transición: 55°C a de 2,5 a 2,3 mbar). El rendimiento de 1-metilpirazol-3-carbaldehído ascendió al 53%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 4,05$ (s, 3H) 6,8 (s, 1 H), 7,5 (s, 1 H), 9,95 ppm (s, 1 H).

13. Producción de 4-bromo-3-diclorometil-1-metilpirazol partiendo de 1-metilpirazol-3-carbaldehído

13.1 Producción de 4-bromo-1-metilpirazol-3-carbaldehído mediante bromación de 1-metilpirazol-3-carbaldehído

A una disolución de 1-metilpirazol-3-carbaldehído (40 g, 0,36 mol) en dimetilformamida (DMF, 320 ml) se le añadió gota a gota a 3-5°C una disolución de N-bromosuccinimida (NBS, 64,6 g, 0,36 mol) en DMF (160 ml) (ligeramente exotérmica). A continuación se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó 2 h adicionales. Después se vertió la mezcla de reacción con agitación sobre una mezcla de agua (1400 ml) e hidróxido de sodio (conc., 15 ml) y se extrajo cuatro veces con metil-terc-butil éter (MTBE, 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con dis. de NaCl sat., se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo 4-bromo-1-metilpirazol-3-carbaldehído como un sólido (42,9 g, al 98% según el análisis de CG, rendimiento 61,3%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 4,0$ (s, 3H), 7,55 (s, 1 H), 9,95 ppm (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 40,3, 95,1, 133,0, 146,5, 184,6$ ppm.

13.2 Producción de 4-bromo-3-diclorometil-1-metilpirazol partiendo de 4-bromo-1-metilpirazol-3-carbaldehído

Se dispuso previamente 4-bromo-1-metilpirazol-3-carbaldehído (4,0 g, 0,02 mol) junto con trifenilfosfina (5,9 g, 0,022 mol) en clorobenceno (40 ml). A continuación se añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,6 g, 0,022 mol) a temperatura ambiente. Tras haber tenido lugar la adición, se calentó la mezcla de reacción durante una hora hasta 50°C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se añadió hielo (40 g) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (100 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se separó el residuo aceitoso mediante destilación fraccionada. Se aisló el producto deseado (3,4 g, al 95%, rendimiento 66%) a una temperatura de transición de 95°C a 3,8 mbar.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 3,9$ (s; 3H), 6,75 (s; 1 H), 7,4 ppm (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 39,9, 63,1, 95,1, 132,0, 147,8$ ppm.

14. Producción de 4-bromo-3-diclorometil-1-metilpirazol

14.1 Producción de (Z)-1,1-dicloro-3,4-dibromobut-3-en-2-ona a partir de 1,2-dibromoetileno y cloruro de dicloroacetilo

A una suspensión de 1,2-dibromoetileno (10,2 g, 0,055 mol) y AlCl_3 (4,88 g, 0,036 mol) se le añadió gota a gota a temperatura ambiente cloruro de dicloroacetilo (5,4 g, 0,036 mol) (ligeramente exotérmica). Se calentó brevemente la mezcla de reacción hasta 55°C y a continuación se realizó el tratamiento final. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua helada (50 g) (se formó espuma y reaccionó enérgicamente) y se extrajo tres veces con cloruro de metileno (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas a 10°C con dis. de NaHCO_3 saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida (30°C, 50 mbar). Se obtuvieron 11,7 g de un aceite de color negro, que contenía aproximadamente el 12% de (Z)-1,1-dicloro-3,4-dibromobut-3-en-2-ona y el 29% de (Z)-3-bromo-1,1,4-triclorobut-3-en-2-ona. El rendimiento de (Z)-1,1-dicloro-3,4-dibromobut-3-en-2-ona corresponde al 13%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 6,6$ (s, 1 H), 7,85 ppm (s, 1H); $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 66,7, 129,6, 135,9, 179,6$ ppm.

14.2 Producción de 4-bromo-3-diclorometil-1-metilpirazol a partir de (Z)-1,1-dicloro-3,4-dibromobut-3-en-2-ona

Se añadió gota a gota lentamente una disolución de (Z)-1,1-dicloro-3,4-dibromobut-3-en-2-ona (al 50%, 10 g, 0,0685 mol) en dietil éter (75 ml) a -40°C a una disolución en éter de metilhidrazina (4 g, 0,086 mol). A continuación volvió a agitarse 2 h a 0°C y a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se filtró la mezcla de reacción

y se lavó el residuo de filtración con metil-terc-butil éter (MTBE). Se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida. Se obtuvieron 6,7 g de un aceite de color marrón con un contenido en 4-bromo-3-diclorometil-1-metilpirazol del 53% (según el análisis de CG). Esto corresponde a un rendimiento del 86,4%.

5 15. Producción de 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol mediante fluoración de 4-bromo-1-metilpirazol-3-carbaldehído

10 A una disolución de 4-bromo-1-metilpirazol-3-carbaldehído (22,1 g, 0,12 mol) en cloruro de metileno (120 ml) se le añadió gota a gota a -20°C trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST, 47,1 g, 0,29 mol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se vertió cuidadosamente la mezcla de reacción sobre una mezcla de hielo-agua (400 g) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas dos veces con agua (100 ml) y dos veces con una dis. de NaCl acuosa saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se separó el residuo mediante destilación fraccionada. Se aisló 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol (temperatura de transición 51°C a 2,5 mbar) con una pureza del 97% (análisis de CG) con un rendimiento de 24,2 g (48,7%).

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 3,9$ (s, 3H), 6,65 (t, 1 H), 7,45 ppm (s, 1 H).

15 16. Producción de 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol mediante intercambio de halógeno

20 Se agitó 4-bromo-3-diclorometil-1-metilpirazol (3,0 g; 0,01 mol; al 90% según el análisis de CG) con tris(hidro)fluoruro de trietilamina (25 g, 0,16 mol) a 160°C a la presión intrínseca (<1 bar) 1 h. Tras la reducción de la presión se vertió la mezcla de reacción sobre hielo (200 g), se alcalinizó con hidróxido de sodio y se extrajo tres veces con metil-terc-butil éter (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con ácido clorhídrico dil. (100 ml) y una dis. de NaCl acuosa saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se aisló 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol con una pureza del 81,3% (análisis de CG) con un rendimiento de 2,0 g (70%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): $\delta = 3,85$ (s, 3H), 6,95 (t, 1 H), 8,1 ppm (s, 1 H).

17. Producción de 3-difluorometil-1-metilpirazol a partir de 1-metilpirazol-3-carbaldehído

25 A una disolución de 1-metilpirazol-3-carbaldehído (20 g, 0,18 mol) en cloruro de metileno (200 ml) se le añadió gota a gota a -20°C trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST, 87,8 g, 0,54 mol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A continuación se vertió la mezcla de reacción cuidadosamente sobre agua helada (400 g) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (en cada caso 100 ml). Se lavó la fase orgánica combinada dos veces con agua (en cada caso 100 ml) y dos veces con dis. de NaCl (en cada caso 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se separó el residuo mediante destilación fraccionada. Se aisló 3-difluorometil-1-metilpirazol (16,5 g, temp. de transición 141°C a 570 mbar) con una pureza del 95%. Esto corresponde a un rendimiento del 66,8%.

18. Producción de 3-difluorometil-NH-pirazol a partir de dimetilacetal de dipropargilaldehído

18.1 Producción de 1,1-difluoro-4,4-dimetoxi-but-2-ino

35 A una disolución de dimetilacetal de dipropargilaldehído (52,8 g, 0,5 mol) en tetrahidrofurano seco (THF, 1000 ml) se le añadió gota a gota a -70°C una disolución de n-butil-litio (2,5 M, en hexano, 260 ml, 0,65 mol). A continuación se agitó la mezcla de reacción 30 min. a -70°C y se enfrió hasta -100°C. A esta temperatura se introdujo clorodifluorometano (216,6 g, 2,5 mol) en la mezcla de reacción (fuertemente exotérmica). Se calentó lentamente la mezcla de reacción hasta -50°C y se agitó 1 h a esta temperatura. Después se mezcló la mezcla de reacción con dis. de NH_4Cl sat. acuosa (400 ml), se calentó hasta 0°C, se mezcló con una mezcla de agua/MTBE (500 ml) y se separó la fase acuosa. Se extrajo la fase acuosa dos veces con MTBE (200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con ácido clorhídrico dil. (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se separó el residuo mediante destilación fraccionada. Se obtuvo 1,1-difluoro-4,4-dimetoxi-but-2-ino (46,7 g; temp. de transición 50-52°C a 30 mbar) con una pureza del 96% (según el análisis de CG). Esto corresponde a un rendimiento del 65%. Se encontró producto adicional en la trampa de condensación y en el disolvente separado por destilación. El rendimiento no aislado asciende por consiguiente al 71%.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 3,4$ (s, 6H), 5,2 (s, 1H), 6,25 ppm (t, 1H);

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 14,9, 61,4, 75,9, 83,9, 90,7, 103,4$ ppm.

18.2 Producción de 3-difluorometil-NH-pirazol a partir de 1,1-difluoro-4,4-dimetoxi-but-2-ino

5 Se agitó una suspensión de 1,1-difluoro-4,4-dimetoxi-but-2-ino (al 98%, 0,3 g, 0,002 mol) y sulfato de hidrazina (0,2 g, 0,0012 mol) en 2,5 ml de ácido acético glacial a 55°C 2 h. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se mezcló con una mezcla de éster acético y agua (10 ml) y se neutralizó con hidróxido de sodio dil. Tras la separación de fases se lavó la fase orgánica dos veces con agua (100 ml) y una vez con dis. de NaCl acuosa dil., se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo aceitoso de color rojo contenía un 70% de 3-difluorometil-NH-pirazol (según el análisis de CG y de ¹H-RMN). El rendimiento corresponde al 75%.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 6,65 (s, 1 H), 6,8 (t, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 10,2 ppm (s, 1 H).

10 19. Producción de 3-difluorometil-1-metilpirazol a partir de 1,1-difluoro-4,4-dimetoxi-but-2-ino

15 Se agitó una suspensión de 1,1-difluoro-4,4-dimetoxi-but-2-ino (al 98%, 1 g, 6,5 mmol), metilhidrazina acuosa (al 25%, 1,7 g, 13,0 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (0,7 g, 6,5 mmol) en ácido acético glacial (10 ml) 6 h a 100°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, con una mezcla de éster acético/agua (10 ml) y se neutralizó con hidróxido de sodio dil. Tras la separación de fases se extrajo la fase acuosa tres veces con éster acético. Se lavaron las fases orgánicas recogidas dos veces con agua (100 ml) y una vez con dis. de NaCl acuosa dil., se secaron sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo aceitoso de color rojo contenía un 61,8% de 3- y 5-difluorometil-1-metilpirazol (según el análisis de CG y de ¹H-RMN). El rendimiento común de ambos isómeros ascendía al 60,5%. El rendimiento de 3-difluorometil-1-metilpirazol ascendía al 29,2%.

20. Producción de 1,1-difluoro-4,4-dietoxi-but-2-ino

20 A partir de dietilacetal se produjo 1,1-difluoro-4,4-dietoxi-but-2-ino de manera análoga a la producción de 1,1-difluoro-4,4-dimetoxi-but-2-ino en el ejemplo 17.1. El rendimiento ascendió al 66,2%.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 1,25 (t, 6H), 3,7 (m, 4H), 5,3 (s, 1 H), 6,25 ppm (t, 1 H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 52,9, 76,5, 83,2, 92,6, 103,5 ppm.

21. Producción de 4-cloro-3-difluorometil-1-metilpirazol

25 21.1 Producción de (Z)-1,1,3,4-tetraclorobut-3-en-2-ona

30 A una suspensión de AlCl₃ (45 g, 0,339 mol) en 1,2-dicloroetileno (49,3 g, 0,508 mol) se le añadió gota a gota a temperatura ambiente cloruro de dicloroacetilo (50 g, 0,339 mol) (ligeramente exotérmica). Se agitó la mezcla de reacción 3 h en condiciones de reflujo y a continuación durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se agitó la mezcla de reacción en agua helada (500 g) (se formó espuma y reaccionó enérgicamente) y se extrajo tres veces con cloruro de metileno (200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez a 10°C con una dis. de NaHCO₃ acuosa sat., se secaron sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a una temperatura de baño de 70°C a presión normal. Se destiló el residuo a 50 mbar y 70°C. Se obtuvieron 46,5 g de un aceite de color negro, que tiene un contenido en (Z)-1,1,3,4-tetraclorobut-3-en-2-ona de aproximadamente el 70% y el 25% de un componente secundario, que se trata de (Z)-1,1,1,4-tetraclorobut-3-en-2-ona. El rendimiento de (Z)-1,1,3,4-tetraclorobut-3-en-2-ona asciende por consiguiente al 38%.

(Z)-1,1,3,4-Tetraclorobut-3-en-2-ona:

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 6,6 (s, 1 H), 7,85 ppm (s, 1 H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 66,7, 129,6, 135,9, 179,6 ppm.

(Z)-1,1,1,4-Tetraclorobut-3-en-2-ona:

40 ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 7,15 (s; 1 H), 7,7 ppm (s, 1 H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ = 95,2, 123,2, 143,2, 177,5 ppm.

21.2 Producción de 4-cloro-3-diclorometil-1-metilpirazol

Se añadió gota a gota lentamente una disolución de (Z)-1,1,3,4-tetraclorobut-3-en-2-ona (al 60%, 10 g, 28,8 mmol)

en dietil éter (75 ml) a -40°C a una disolución en éter de metilhidrazina (4 g, 86 mmol). A continuación se agitó la mezcla de reacción 2 h a 0°C y durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y volvió a lavarse la torta de filtrado con metil-terc-butil éter (MTBE). Se eliminaron los componentes volátiles del filtrado a presión reducida. El aceite de color marrón obtenido como residuo (10 g) tenía, según la analítica de CG, un contenido en 4-cloro-3-diclorometil-1-metilpirazol del 70%. Se sometió al residuo a una destilación fraccionada a presión reducida (3,5 mbar). Mediante destilación a $90\text{-}100^{\circ}\text{C}$ (baño: $157\text{-}190^{\circ}\text{C}$) se obtuvieron dos fracciones, que contenían 4-cloro-3-diclorometil-1-metilpirazol (rendimiento 70% del teórico). Estas contienen como componente adicional 1-metil-3-triclorometilpirazol.

4-Cloro-3-diclorometil-1-metilpirazol:

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 3,9$ (s, 3H), 6,75 (s, 1 H), 7,35 ppm (s, 1 H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 39,9$, 146,3, 107,9, 129,7, 62,4 ppm.

1-Metil-3-triclorometilpirazol:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 3,95$ (s, 3H), 6,6 (s, 1 H), 7,35 ppm (s, 1 H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 39,5$, 154,8, 104,4, 131,5, 90,7 ppm (CCl_3).

15 21.3 Producción de 4-cloro-3-difluorometil-1-metilpirazol

Se agitó 4-cloro-3-diclorometil-1-metilpirazol (2,2 g, 0,01 mol) con trishidrofluoruro de trietilamina (25 g, 0,16 mol) a la presión intrínseca (<1 bar) 1 h a 160°C . Tras la reducción de la presión se vertió la mezcla de reacción sobre hielo (100 g), se ajustó a alcalinidad con una disolución de NaOH acuosa y se extrajo tres veces con metil-terc-butil éter (100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con ácido clorhídrico dil. (100 ml) y una dis. de NaCl acuosa (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Como residuo se obtuvo 4-cloro-3-difluorometil-1-metilpirazol (1,5 g), que presentaba una pureza del 99% según la analítica de CG. Esto corresponde a un rendimiento de 4-cloro-3-difluorometil-1-metilpirazol del 89%.

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): $\delta = 3,85$ (s, 3H), 7,0 (t, 1 H), 8,1 ppm (s, 1 H).

22. Producción de 3-difluorometil-NH-pirazol a partir de 3-diclorometil-NH-pirazol

25 De manera análoga a la producción de 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol mediante intercambio de halógeno (ejemplo 15), se agitó 3-diclorometil-NH-pirazol (1,4 g, 0,01 mol; al 75% según GC) con trishidrofluoruro de trietilamina (50 g, 0,31 mol) a 80°C a la presión intrínseca (<1 bar) 13 h. Tras la reducción de la presión se vertió la mezcla de reacción sobre hielo (200 g), se ajustó a alcalinidad con hidróxido de sodio y se extrajo tres veces con metil-terc-butil éter (MTBE, 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con ácido clorhídrico dil. (100 ml) y una dis. de NaCl acuosa saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se aisló 4-bromo-3-difluorometil-1-metilpirazol con una pureza del 87% (análisis de CG) con un rendimiento de 0,7 g (44%).

$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6): $\delta = 3,85$ (s, 3H), 6,95 (t, 1 H), 8,1 ppm (s, 1 H).

35 23. Producción de amida del ácido N-(2-(2-ciclopropilciclopropil)fenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico en presencia de 2,2-dimetil-1,3-bis-(difenilfosfino)propano (Pepstar)

Se agitó una disolución de $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (0,014 mmol) y Pepstar (0,042 mmol) en dimetilformamida (DMF, 3 ml) 30 minutos a temperatura ambiente. Se transfirió la disolución que contenía el catalizador preformado a un autoclave inertizado. Se transfirieron diazabicycloundeceno (DBU, 3,08 mmol), así como disoluciones de 3-difluorometil-1-metil-4-bromopirazol (2,8 mmol) y 2-(2-ciclopropilciclopropil)anilina (2,8 mmol) en DMF (en cada caso 3,25 ml) en una corriente de CO inversa a la disolución del catalizador al autoclave. Se agitó la mezcla de reacción 10 min. a temperatura ambiente y 16 h adicionales a 150°C y a una presión de CO de 15 bar. La conversión con respecto al bromopirazol ascendió al 97,6% con una selectividad del 83,4%. La composición de la descarga de la reacción era según el análisis de CG tal como sigue: DMF 33,51% de sup., bromopirazol 0,83% de sup., DBU 31,65% de sup., 2-(2-ciclopropilciclopropil)anilina 0,0% de sup., amida del ácido N-(2-(2-ciclopropilciclopropil)fenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico 28,37% de sup.

El tratamiento final tuvo lugar tal como se describe en el ejemplo 2.i) y dio como resultado un rendimiento aislado de la amida del ácido N-(2-(2-ciclopropilciclopropil)fenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico del 81,4%.

24. Producción de amida del ácido N-(2-(3,4-diclorofenil)-4-fluorofenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico en presencia de 2,2-dimetil-1,3-bis-(difenilfosfino)propano (Pepstar)

5 Se agitó una disolución de Pd(PhCN)₂Cl₂ (0,014 mmol) y Pepstar (0,042 mmol) en dimetilformamida (DMF, 3 ml) 30 minutos a temperatura ambiente. Se transfirió la disolución que contenía el catalizador preformado a un autoclave inertizado. Se transfirieron diazabicycloundeceno (DBU, 3,08 mmol), así como disoluciones de 3-difluorometil-1-metil-4-bromopirazol (2,8 mmol) y 2-(3,4-diclorofenil)-4-fluoroanilina (2,8 mmol) en DMF (en cada caso 3,25 ml) en una corriente de CO inversa a la disolución del catalizador al autoclave. Se agitó la mezcla de reacción 10 min. a temperatura ambiente y 16 h adicionales a 150°C y a una presión de CO de 15 bar. La conversión con respecto al 4-bromopirazol ascendió al 97,2% con una selectividad del 56,8%. La composición de la descarga de la reacción era según el análisis de CG tal como sigue: DMF 32,65% de sup., bromopirazol 1,50% de sup., DBU 14,64% de sup., 2-(3,4-diclorofenil)-4-fluoroanilina 3,29% de sup., amida del ácido N-(2-(3,4-diclorofenil)-4-fluorofenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico 29,11% de sup.

El tratamiento final tuvo lugar tal como se describe en el ejemplo 2.i) y dio como resultado un rendimiento aislado de la amida del ácido N-(2-(3,4-diclorofenil)-4-fluorofenil)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico del 55,2%.

15 25. Producción de amida del ácido N-(9-isopropilbenzonorbornen-5-il)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico en presencia de 2,2-dimetil-1,3-bis-(difenilfosfino)propano (Pepstar)

20 Se agitó una disolución de Pd(PhCN)₂Cl₂ (0,0375 mmol) y Pepstar (0,1125 mmol) en dimetilformamida (DMF, 10 ml) 30 minutos a temperatura ambiente. Se transfirió la disolución que contenía el catalizador preformado a un autoclave inerte. Se transfirieron diazabicycloundeceno (DBU, 16,5 mmol), así como disoluciones de 3-difluorometil-1-metil-4-bromopirazol (16,5 mmol) y 5-amino-9-isopropilbenzonorborneno (15 mmol) en DMF (en cada caso 25 ml) en una corriente de CO inversa a la disolución del catalizador al autoclave. Se agitó la mezcla de reacción 24 h a 150°C y a una presión de CO de 15 bar.

25 La conversión con respecto al bromopirazol era aproximadamente cuantitativa con una selectividad del 38%. La composición de la descarga de la reacción según el análisis de CG era tal como sigue: DMF 73,8% de sup., bromopirazol 0,02% de sup., DBU 8,2% de sup., aminoisopropilbenzonorborneno 7,1% de sup. y amida del ácido N-(9-isopropilbenzonorbornen-5-il)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico 4,08% de sup.

El tratamiento final tuvo lugar tal como se describe en el ejemplo 2.i) y dio como resultado un rendimiento aislado de la amida del ácido N-(9-isopropilbenzonorbornen-5-il)-3-difluorometil-1-metilpirazol-4-carboxílico del 38%.

26. Producción de 3-difluorometil-N-metilpirazol mediante intercambio de halógeno

30 Se agitó 3-diclorometil-N-metilpirazol (40,0 g; 0,21 mol; al 84,8% según el análisis de CG), que contenía como componente secundario 5-diclorometil-N-metilpirazol, con trishidrofluoruro de trietilamina (199 g, 1,23 mol) a 160°C a la presión intrínseca (<1 bar) 1 h. Tras la reducción de la presión se vertió la mezcla de reacción sobre hielo (500 g), se ajustó a alcalinidad con hidróxido de sodio y se extrajo tres veces con metil-terc-butil éter (100 ml). Se combinaron las fases orgánicas sucesivamente con ácido clorhídrico (diluido, 100 ml) y se lavaron con una disolución de NaCl acuosa saturada (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Como residuo se obtuvo 3-difluorometil-1-metilpirazol (24,8 g, rendimiento: 78%) con una pureza del 85,4% (según el análisis de CG), que contenía como componente secundario 5-difluorometil-N-metilpirazol.

27. Bromación selectiva de 3-difluorometil-N-metilpirazol a favor de 5-difluorometil-N-metilpirazol

40 A una disolución de una mezcla de isómeros de 3-difluorometil-N-metilpirazol y 5-difluorometil-N-metilpirazol (2,8 g; razón según el análisis de CG: 10:1) en cloruro de metileno (20 ml) se le añadió gota a gota bromo (3,2 g, aproximadamente 1 eq.) a una temperatura de 25°C. Se agitó la mezcla de reacción en total 5 h a 25°C. Según el control de CG el 3-difluorometil-N-metilpirazol reaccionó en un 67%, mientras que el 5-difluorometil-N-metilpirazol permanece ampliamente sin reaccionar en la mezcla de reacción. Tras una segunda adición de bromo (1,6 g, aproximadamente 0,5 eq.) se agitó la mezcla de reacción 22 h adicionales a 25°C. Según el control de CG el 3-difluorometil-N-metilpirazol reaccionó en un 96%, mientras que el 5-difluorometil-N-metilpirazol permanece ampliamente sin reaccionar en la mezcla de reacción. Se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de metileno (20 ml) y se lavó con una disolución acuosa de tiosulfato de sodio (0,1 M, 70 ml). La fase orgánica así obtenida contenía junto al 4-bromo-3-difluorometil-N-metilpirazol el 5-difluorometil-N-metilpirazol sin reaccionar. Se aisló 4-bromo-3-difluorometil-N-metilpirazol mediante destilación fraccionada con gran pureza.

50 28. Bromación selectiva de 3-difluorometil-N-metilpirazol con NBS

A una disolución de 3-difluorometil-N-metilpirazol (49,3 g, 0,3 mol; al 81,4% según el análisis de CG), que contenía como componente secundario un 5,2% de 5-difluorometil-N-metilpirazol, con respecto a la cantidad total de la

mezcla de isómeros, en dimetilformamida (DMF, 100 ml) se le añadió gota a gota a de 3 a 5°C una disolución de N-bromosuccinimida (NBS, 54 g, 0,3 mol) en DMF (100 ml). A continuación se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó 12 h adicionales. Después se vertió la mezcla de reacción con agitación sobre agua (1000 ml) y se extrajo dos veces con metil-terc-butil éter (MTBE, 300 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una disolución de NaCl acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo 4-bromo-3-difluorometil-N-metilpirazol como un aceite (76,6 g; pureza: 74,2% según el análisis de CG), que contenía el 4,5% de 5-difluorometil-N-metilpirazol sin reaccionar. Esto corresponde a un rendimiento del 89%.

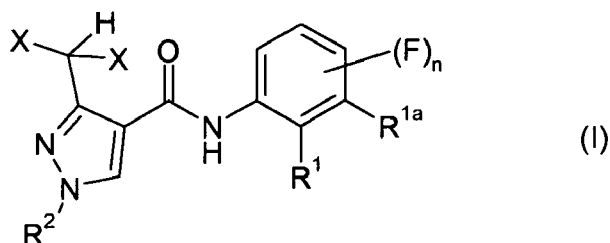
29. Cloración selectiva de 3-difluorometil-N-metilpirazol con NCS

10 A una disolución de 3-difluorometil-N-metilpirazol (14,9 g, 0,09 mol, al 83,7% según el análisis de CG), que contenía como componente secundario un 4,1% de 5-difluorometil-N-metilpirazol con respecto a la cantidad total de la mezcla de isómeros, en dimetilformamida (DMF, 30 ml) se le añadió gota a gota a 0-5°C una disolución de N-clorosuccinimida (NCS, 12,6 g, 0,09 mol) en DMF (70 ml). A continuación se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C y se agitó 12 h adicionales. Después se vertió la mezcla de reacción con agitación sobre agua (1000 ml) y se extrajo dos veces con metil-terc-butil éter (MTBE, 150 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una disolución de NaCl acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvo 4-cloro-3-difluorometil-N-metilpirazol como un aceite (17,6 g; pureza: 78,4% según el análisis de CG); que contenía el 3,7% de 5-difluorometil-N-metilpirazol sin reaccionar. Esto corresponde a un rendimiento del 88%.

20

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de compuestos de fórmula (I),



en la que

5 R^1 representa fenilo o cicloalquilo C_3-C_7 , que no están sustituidos o presentan 1, 2 ó 3 sustituyentes R^{1a} , que se seleccionan independientemente entre sí de entre halógeno, alquilo C_1-C_8 , alcoxilo C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 , haloalquiltio C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_7 ,

10 R^{1a} representa hidrógeno o flúor, o R^{1a} junto con R^1 representa alcanodiilo C_3-C_5 o cicloalcanodiilo C_5-C_7 , no estando sustituidos el alcanodiilo C_3-C_5 y el cicloalcanodiilo C_5-C_7 o presentando 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo C_1-C_4 ,

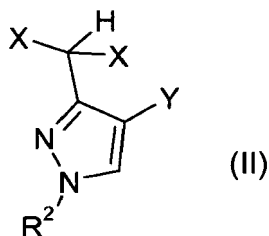
R^2 representa hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinoilo C_2-C_6 o alcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_2 ,

X representa F o Cl y

n representa 0, 1, 2 ó 3;

que comprende

15 A) preparar un compuesto de fórmula (II)



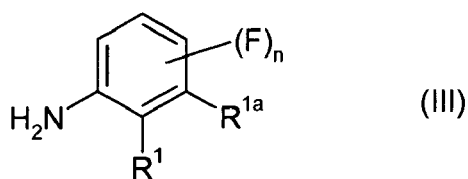
en la que

X representa F o Cl,

Y representa Cl o Br y

20 R^2 tiene uno de los significados indicados anteriormente; y

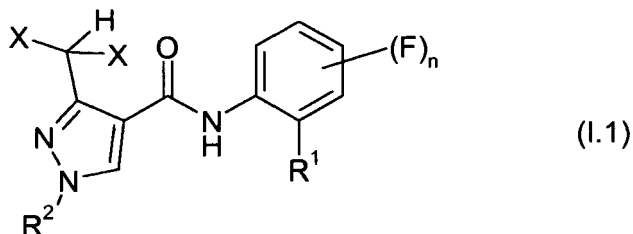
B) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con monóxido de carbono y un compuesto de fórmula (III),



en la que R^1 , R^{1a} y n tienen uno de los significados indicados anteriormente,

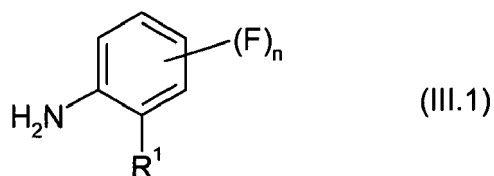
en presencia de un catalizador de paladio.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre compuestos de fórmula (I.1),



5 en la que R^1 , R^2 , X y n presentan independientemente entre sí uno de los significados indicados para los compuestos de fórmula (I),

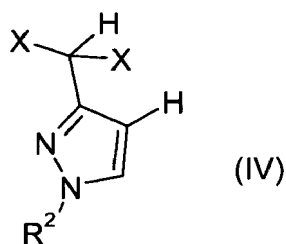
y en el que el compuesto de fórmula (III) se selecciona de entre compuestos de fórmula (III.1),



10 en la que R^1 y n presentan independientemente entre sí uno de los significados indicados para los compuestos de fórmula (III).

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que preparar un compuesto de fórmula (II), en la que Y representa Br o Cl, comprende

A.1) preparar un compuesto de fórmula (IV),



15 en la que

X representa cloro o flúor y

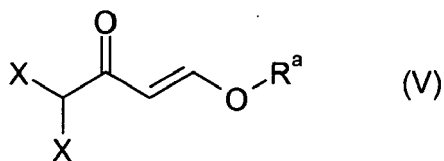
R^2 tiene uno de los significados indicados anteriormente,

A.2) dado el caso, en el caso de que X en el compuesto de fórmula (IV) represente cloro, intercambiar el halógeno por flúor y

20 A.3) clorar o bromar un compuesto de fórmula (IV).

4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que preparar un compuesto de fórmula (IV) comprende

A.1.1a) preparar un compuesto de fórmula (V),



en la que

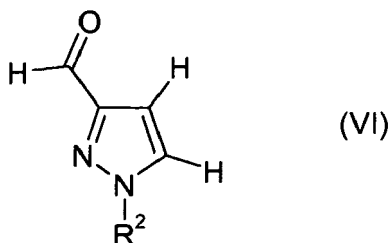
X representa Cl o flúor y

R^a representa alquilo C₁-C₆ o alquenilo C₂-C₆, y

- 5 A.1.2a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de hidrazina de fórmula R²HN-NH₂, en la que R² tiene uno de los significados indicados anteriormente.

5. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que preparar un compuesto de fórmula (IV) comprende

A.1.1b) preparar un compuesto de fórmula (VI),



- 10 en la que R² tiene uno de los significados indicados anteriormente; así como

A.1.2b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) mediante la conversión del grupo carbonilo en un grupo dihalometilo con un agente de halogenación adecuado.

6. Procedimiento según la reivindicación 3, en la que preparar un compuesto de fórmula (IV) comprende

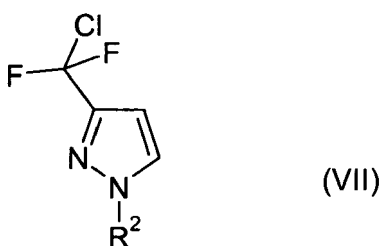
A.1.1c) desprotonar un acetal de propargilaldehído,

- 15 A.1.2c) hacer reaccionar el acetal de propargilaldehído desprotonado de la etapa A.1.1 c con un compuesto de fórmula CHX₂Cl, en la que X representa F o Cl, y

A.1.3c) convertir posteriormente el producto de reacción de la etapa A.1.2c en un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de hidrazina de fórmula R²HN-NH₂, en la que R² tiene uno de los significados indicados anteriormente.

- 20 7. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que preparar un compuesto de fórmula (IV), en la que X representa flúor, comprende

A.1.1d) preparar un compuesto de fórmula (VII),

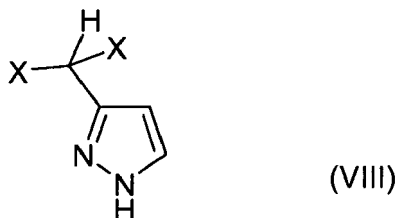


en la que R² tiene uno de los significados indicados anteriormente; y

A.1.2d) desclorar el compuesto de fórmula (VII).

8. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que preparar un compuesto de fórmula (IV) comprende

A.1.1e) preparar un compuesto de fórmula (VIII),

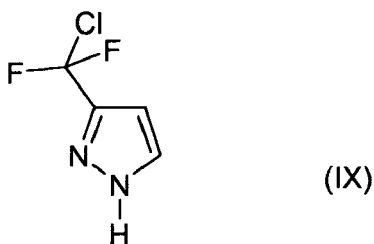


5 en la que X representa Cl o flúor y

A.1.2e) N-alquilar el compuesto de fórmula (VIII).

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que preparar un compuesto de fórmula (VIII), en la que X representa F, comprende

preparar un compuesto de fórmula (IX)



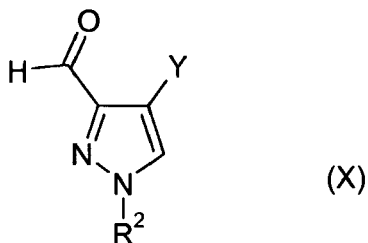
10

así como desclorar el compuesto de fórmula (IX).

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que preparar un compuesto de fórmula (II) comprende

A.1') preparar un compuesto de fórmula (VI), tal como se define en la reivindicación 5,

15 A.2') clorar o bromar un compuesto de fórmula (VI) en la posición 4 del pirazol, obteniéndose un compuesto de fórmula (X),

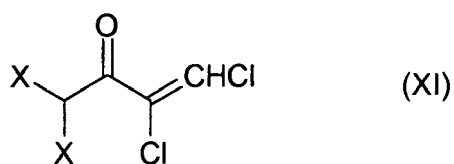


en la que Y representa Cl o Br, así como

A.3') convertir el grupo carbonilo del compuesto de fórmula (X) a un grupo dihalometilo.

20 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, en la que preparar un compuesto de fórmula (II), en la que Y representa Cl, comprende

A.1'') preparar un compuesto de fórmula (XI),



en la que X representa F o cloro,

5 A.2'') hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con un derivado de hidrazina adecuado de fórmula R^2HN-NH_2 para dar un compuesto de fórmula general (II), en la que X representa F o Cl, Y representa Cl y R^2 tiene uno de los significados indicados anteriormente, así como

A.3'') dado el caso, en el caso de que X en el compuesto de fórmula (II) represente cloro, intercambiar el halógeno por flúor.

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que X en los compuestos de fórmula general (I) representa flúor.

10 13. Compuestos de fórmula general (II), tal como se define en la reivindicación 1.

14. Compuestos de fórmula general (IV), tal como se define en la reivindicación 3.

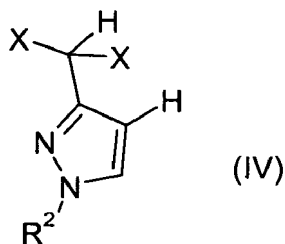
15. Compuestos de fórmula general (VII), tal como se define en la reivindicación 7.

16. Compuestos de fórmula general (VIII), tal como se define en la reivindicación 8.

17. Compuestos de fórmula general (IX), tal como se define en la reivindicación 9.

15 18. Procedimiento para la producción de compuestos de fórmula (II), tal como se define en la reivindicación 13, que comprende,

A.1) preparar un compuesto de fórmula (IV)



en la que

20 X representa cloro o flúor y

R^2 tiene uno de los significados indicados anteriormente,

A.2) dado el caso, en el caso de que X en el compuesto de fórmula (IV) represente cloro, intercambiar el halógeno por flúor y

A.3) clorar o bromar un compuesto de fórmula (IV).