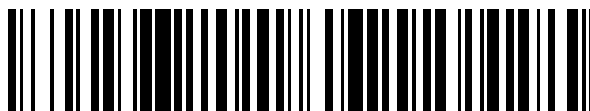


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 646**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2011 E 11719279 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 2571854**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de 1-alquil-3-difluorometil-5-hidroxi-pirazoles**

30 Prioridad:

**26.05.2010 US 348361 P**  
**20.05.2010 EP 10163420**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.02.2015**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH**  
**(100.0%)**  
**Alfred-Nobel-Strasse 10**  
**40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII;**  
**MÜLLER, MICHAEL y**  
**LUI, NORBERT**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 528 646 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 fabricación de 1-alkuil-3-difluorometil-5-hidroxipirazoles

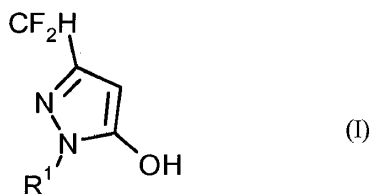
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 1-alkuil-3-difluorometil-5-hidroxipirazoles, que son intermedios valiosos para la producción de fungicidas.

- 5 Los 1-alkuil-3-difluorometil-5-hidroxipirazoles son unidades importantes para la preparación de principios activos para la protección de cultivos; estos se preparan generalmente mediante la reacción de beta-ceto ésteres con alquilhidrazinas. Esto generalmente forma dos regioisómeros, lo que conduce a una disminución del rendimiento. Por ejemplo, Takahashi y col. describen en el documento US2005/256004 A1 la reacción de difluoroacetoacetato con monometilhidrazina (MMH) para dar 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-5-ol en presencia de HCl concentrado en etanol con un rendimiento de tan sólo el 33,3 %.

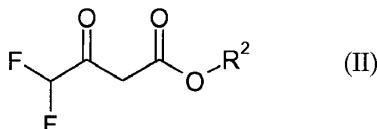
Otro procedimiento para la preparación de 1-alkuil-3-polifluoroalkuil-5-hidroxipirazoles fue descrito por Hamper y col. en J. Fluorine Chemistry, 1990, vol. 48, pág. 123-131. Los ésteres de perfluoroalkuilacetileno utilizados como materiales de partida son, sin embargo, caros y no están comercialmente disponibles.

- 15 El documento WO 2007/013536 describe la síntesis de derivados de 5-hidroxi-1-alkuilpirazoles por reacción de beta-ceto ésteres que contienen  $CF_3$ -, por ejemplo, con alquilhidrazinas en presencia de un ácido. Esto logró la regioselectividad de 82:17 a 98:2. Los procedimientos descritos en la técnica anterior no se pueden realizar económicamente debido a los bajos rendimientos y/o a la falta de acceso a los reactivos necesarios a escala industrial. Es, por tanto, un objetivo de la invención proporcionar un procedimiento económicamente viable que permita la preparación de 1-alkuil-3-difluorometil-5-hidroxipirazol a escala industrial.

- 20 Ahora se ha encontrado que los hidroxi-1-alkuil-3-difluorometilpirazoles de fórmula (I)



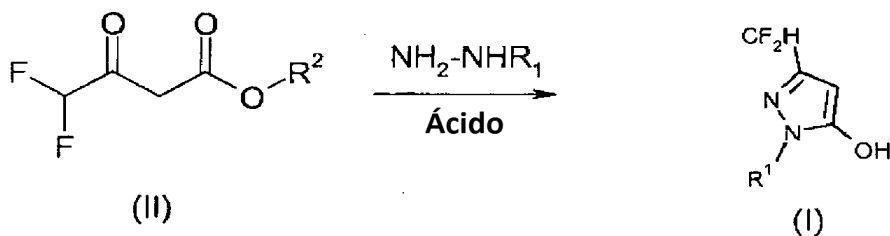
en la cual  $R^1$  es un grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado se obtienen por reacción de difluoroacetoacetatos de alquilo de fórmula (II)



- 25 en la cual  $R^2$  es un grupo alquilo  $C_1$ - $C_6$  lineal o ramificado, con alquilhidrazinas de fórmula (III) en presencia de un ácido orgánico y en un disolvente.



El procedimiento de acuerdo con la invención puede ser ilustrado por el siguiente esquema de fórmulas:



- 30 Los difluoroacetoacetatos de alquilo utilizados como materiales de partida para la realización del procedimiento de acuerdo con la invención se definen en términos generales por la fórmula (II). El radical  $R^2$  en esta fórmula (II) es preferentemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, pentilo, más preferentemente metilo y etilo.

El radical  $R^1$  es un grupo alquilo ramificado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, preferentemente metilo y etilo.

- 35 Los ácidos orgánicos son, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético. Se da preferencia al uso de ácido fórmico y ácido acético.

Los difluoroacetoacetatos de alquilo de fórmula (II) y las alquilhidrazinas de fórmula (III) son conocidos y están disponibles comercialmente.

5 Se considera sorprendente que la reacción de difluoroacetoacetatos de alquilo con alquilhidrazinas en presencia de un ácido procede incluso a bajas temperaturas regioselectivamente dando el derivado de pirazol 1-sustituido deseado, mientras que el derivado de pirazol 2-sustituido regioisomérico no se forma.

En este contexto, "regioselectivo" significa que se forma menos de 5 %, preferentemente menos de 1 %, más preferentemente menos de 0,1 %, del regioisómero no deseado.

10 Las temperaturas de la reacción en la realización del procedimiento de acuerdo con la invención pueden variar dentro de un intervalo de 0 °C a 60 °C. Se da preferencia a trabajar a temperaturas de 20 °C a 40 °C, de forma especialmente se da preferencia a trabajar a temperatura ambiente.

Dependiendo de la reactividad de los reactivos, el tiempo de reacción puede ser de hasta 30 horas, aunque la reacción también se puede parar antes en el caso de conversión completa. Se da preferencia a tiempos de reacción de 8-20 horas.

15 En la realización del procedimiento de acuerdo con la invención, se utilizan generalmente entre 0,8 y 1,8 mol, preferentemente entre 1 y 1,5 mol de alquilhidrazina de fórmula (III) y de 0,1 a 1,2 mol del ácido orgánico por mol de difluoroacetoacetato de alquilo de fórmula (II). Las alquilhidrazinas se pueden utilizar como una sustancia o preferentemente como una solución acuosa. Por ejemplo, la metilhidrazina se utiliza como una solución de 30-40 % en agua.

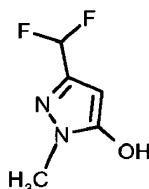
20 Según la presente invención, es esencial que la reacción se realice en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados son: dialquileteres, éteres cíclicos (THF, dioxanos), diclorometano, dicloroetano o tricloroetano; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, n-butironitrilo o i-butironitrilo. Se da preferencia particular al uso de metil terc-butil éter, THF, tolueno y clorobenceno.

El producto se aisló por separación de fases y eliminación del disolvente a presión reducida. También es posible convertir la solución del producto adicionalmente sin aislamiento después de la separación de fases.

25 El rendimiento del producto es generalmente 90-95 %, la regioselectividad 100 %

#### Ejemplos de preparación:

##### Ejemplo 1: 1-Metil-3-difluorometil-5-hidroxi-1H-pirazol



30 Se cargan inicialmente 166 g (1 mol) de difluoroacetoacetato de etilo en 500 ml de metil terc-butil éter y se añaden 140 g de ácido fórmico. Después de que la mezcla se haya enfriado hasta 5 °C, se añaden 119 g de metilhidrazina en solución acuosa al 40 %. La mezcla se agita a 22 °C durante otras 20 h. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con 200 ml de agua y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de que el disolvente se ha eliminado a presión reducida, se obtienen 148 g del producto como un sólido amarillo con un punto de fusión de 133 °C y una pureza de 95 %. Rendimiento 95 %.

##### 35 Ejemplo 2: 1-Metil-3-difluorometil-5-hidroxi-1H-pirazol

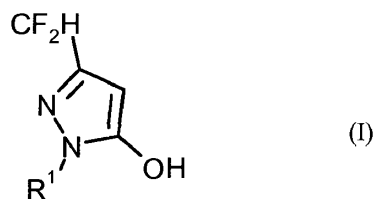
Se cargan inicialmente 166 g (1 mol) de difluoroacetoacetato de etilo en 500 ml de metil terc-butil éter y se añaden 60 g de ácido acético. Después de que la mezcla se haya enfriado hasta 5 °C, se añaden 119 g de metilhidrazina en solución acuosa al 40 %. La mezcla se agita a 22 °C durante otras 20 h. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con 200 ml de agua y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Después de que el disolvente se ha eliminado a presión reducida, se obtienen 140 g del producto como un sólido amarillo con un punto de fusión de 133 °C y una pureza de 96 %. Rendimiento 91 %.

##### 40 Ejemplo 3: La reacción de acuerdo con el documento WO 2007/013536

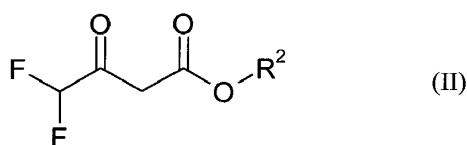
45 Se cargan inicialmente 166 g (1 mol) de difluoroacetoacetato de etilo en 400 ml de ácido acético. La mezcla se enfría hasta 5 °C y se añaden 119 g de metilhidrazina en solución acuosa al 40 %. La mezcla se agita a 22 °C durante otras 20 h. La CL-EM muestra un 55 % de área del producto, 15 % de área del isómero 2-metil-3-difluorometil-5-hidroxi-1H-pirazol y 30 % de área de numerosos subproductos.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de 1-alkuil-3-difluorometil-5-hidroxipirazoles de fórmula (I)



5 en la cual R<sup>1</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, que comprende la reacción de difluoroacetoacetatos de alquilo de fórmula (II)



en la cual R<sup>2</sup> es un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado con alquilhidrazinas de fórmula (III)



10 en presencia de un ácido orgánico y de un disolvente.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido orgánico se selecciona entre ácido fórmico, ácido acético, ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluoroacético.

3. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que el difluoroacetoacetato de alquilo de fórmula (II) se selecciona entre difluoroacetoacetato de metilo y difluoroacetoacetato de etilo.

15 4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la alquilhidrazina de fórmula (III) se selecciona entre metilhidrazina y etilhidrazina.

5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se utilizan entre 0,8 y 1,8 mol de la alquilhidrazina de fórmula (III) y de 0,1 a 1,2 mol del ácido orgánico por mol del difluoroacetoacetato de alquilo de fórmula (II).

20 6. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en el que el disolvente se selecciona entre dialquiléteres, tetrahydrofurano, dioxano, diclorometano, dicloroetano o tricloroetano; acetonitrilo, propionitrilo, n-butironitrilo o i-butironitrilo, metil terc-butil éter, tolueno y clorobenceno.

7. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en el que el disolvente es metil terc-butil éter.