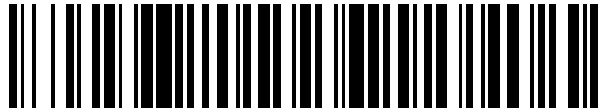


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 586**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2013 E 13705816 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2819997**

54 Título: **Proceso para la preparación de N-metoxi-[1-metil-2-feniletil]amidas del ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico con fenilo sustituido**

30 Prioridad:

28.02.2012 EP 12157354

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

05.02.2016

73 Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**STIERLI, DANIEL;
WALTER, HARALD;
ROMMEL, MICHAEL;
HANREICH, REINHARD GEORG;
ZELLER, MARTIN;
VETTIGER, THOMAS y
SMEJKAL, TOMAS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 558 586 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

Proceso para la preparación de *N*-metoxi-[1-metil-2-feniletil]amidas del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico con fenilo sustituido

5 La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de carboxamidas, en particular a la preparación de metoxi[1-metil-2-feniletil]amidas del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico con fenilo sustituido.

Las metoxi[1-metil-2-feniletil]amidas del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico con fenilo sustituido y sus propiedades microbicidas se describen, por ejemplo, en WO 2010/063700.

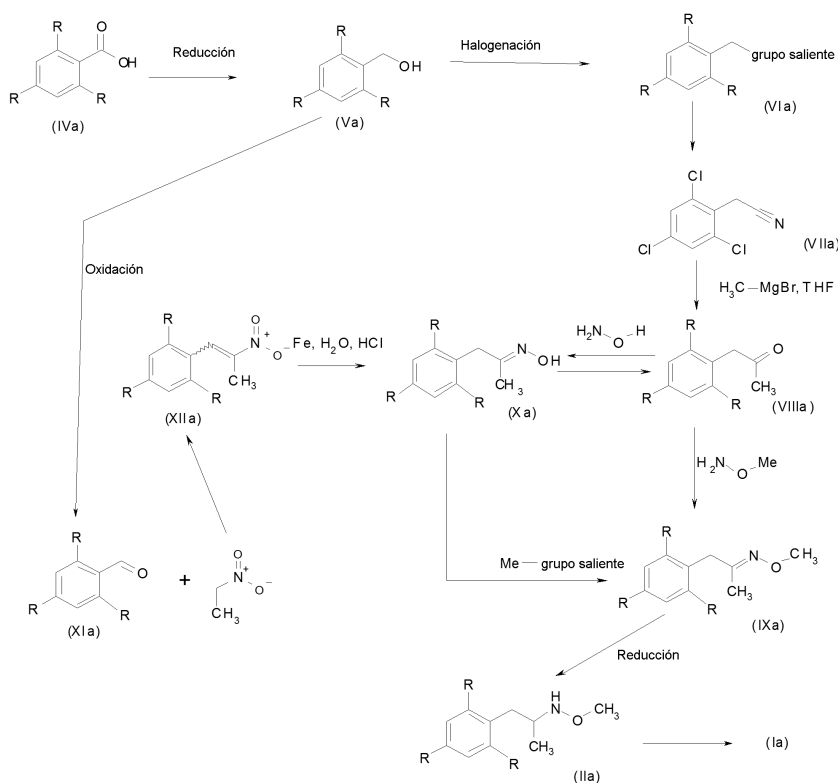
10 En WO 2010/063700 se describe la preparación de metoxi[1-metil-2-feniletil]amidas del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico con fenilo sustituido (Ia) de acuerdo con el esquema de reacción 1 a partir del ácido benzoico 2,4,6-trisustituido de fórmula IVa, el cual se puede adquirir de proveedores comerciales. Este material de partida es muy costoso, en particular si R representa cloro, y por consiguiente, el proceso conocido es menos adecuado para la producción a gran escala de metoxi[1-metil-2-feniletil]amidas del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico. Otra desventaja de este proceso de la técnica anterior es el número significativo de pasos de
15 reacción, que hace que este proceso no sea rentable.

En el esquema 1 se describe la síntesis del compuesto de fórmula IIa, el cual se puede hacer reaccionar con el derivado pirazólico correspondiente para obtener derivados de tipo metoxi[1-metil-2-feniletil]amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (Ia).

Los pasos de reacción descritos son como se indican a continuación:

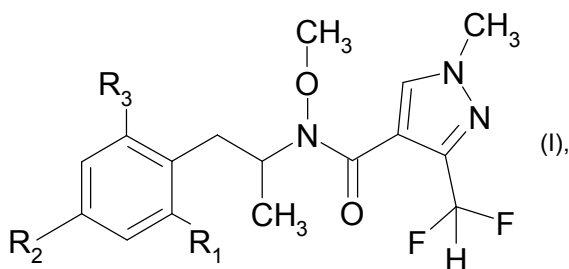
- 20 a) (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa) y (IXa);
 b) (Va), (VIa), (VIIa), (VIIIa), (Xa) y (IXa);
 c) (Va), (XIa), (XIIa), (Xa) y (IXa) o
 d) (Va), (XIa), (XIIa), (VIIIa) y (IXa).

25 Esquema de reacción 1: proceso de la técnica anterior (R es un sustituyente orgánico):



Por consiguiente, el objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un proceso novedoso para producir metoxi[1-metil-2-feniletil]amidas del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico con fenilo sustituido que no presente las desventajas del proceso conocido y que permita preparar dichos compuestos con rendimientos elevados y calidad satisfactoria de forma rentable y con menos pasos de reacción.

- 5 Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso para preparar el compuesto de fórmula I



donde

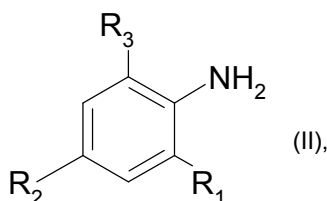
- 10 R₁ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, (cicloalquil C₃-C₆)-(alquinilo C₃-C₆), halofenoxi, halofenil-(alquinilo C₃-C₆), C(alquil C₁-C₄)=NO-(alquilo C₁-C₄), haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆ o haloalqueniloxi C₂-C₆; y

R₃ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;

- 15 comprendiendo el proceso

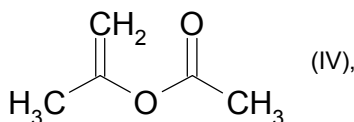
a) añadir un compuesto de fórmula II



donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados que se han descrito para la fórmula I, en presencia de un disolvente orgánico inerte, a una mezcla que comprende un nitrito orgánico de fórmula III

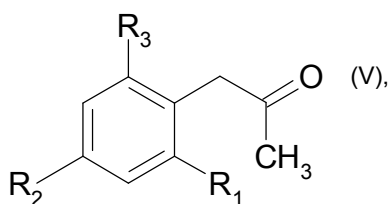
- 20 R₄-O-N=O (III),

donde R₄ es alquilo C₁-C₈, un compuesto de fórmula IV



y un disolvente orgánico inerte;

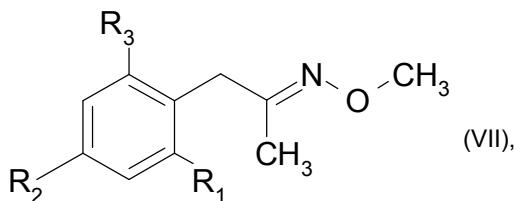
b) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula V



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados que se han descrito para la fórmula I, con la O-metilhidroxilamina de fórmula VI

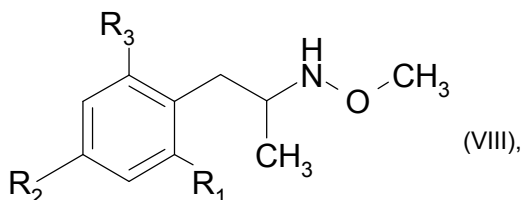
$H_2N-O-CH_3$ (VI),

para obtener el compuesto de fórmula VII



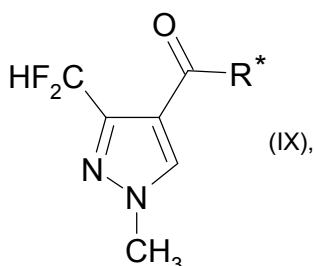
donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados que se han descrito para la fórmula I;

c) reducir el compuesto de fórmula VII para obtener el compuesto de fórmula VIII



donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados que se han descrito para la fórmula I

10 d) y hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII con un compuesto de fórmula IX



donde R^* es halógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-6} , para obtener el compuesto de fórmula I.

15 a) WO 00/34229 describe un proceso para preparar una cetona de fórmula V mediante la diazotización de una anilina de fórmula II y la reacción de la sal de diazonio resultante con el acetato de isopropenilo de fórmula IV. Una desventaja de este proceso es la acumulación de la sal de diazonio, la cual es muy reactiva, en la mezcla de reacción. En general, las sales de diazonio son sensibles a agentes físicos tales como calor, luz, choque, electricidad estática y deshidratación, que pueden provocar explosiones y descomposiciones rápidas e incontrolables.

Otra desventaja es que se necesitan dos equipos diferentes para llevar a cabo las reacciones.

20 El proceso de acuerdo con la invención utiliza materiales de partida fáciles de obtener, sin que sea necesario aislar o acumular sal de diazonio y, por consiguiente, es especialmente adecuado para la preparación a gran escala de un compuesto de fórmula I.

25 El compuesto de fórmula V se puede preparar preferentemente mediante una reacción en un único recipiente añadiendo la anilina de fórmula II a una mezcla del acetato de isoprenilo de fórmula IV, un nitrito orgánico de fórmula III y un disolvente. En los compuestos preferidos de fórmula III, R_4 es alquilo C_4-C_7 . Un nitrito preferido es nitrito de *tert*-butilo y nitrito de *tert*-amilo.

30 La mezcla del acetato de isoprenilo de fórmula IV, un nitrito orgánico de fórmula III y un disolvente puede contener adicionalmente un compuesto de cobre, el cual puede resultar beneficioso para aumentar el rendimiento y/o la calidad del producto. Los compuestos de cobre preferidos son CuO , $CuCl_2$ o $CuSO_4$. La cantidad de los compuestos de cobre es preferentemente de un 1-20% mol respecto a la anilina de fórmula II. Una temperatura de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$ es beneficiosa para la reacción. No se requiere el aislamiento ni la acumulación de sal de diazonio para este paso

de reacción. De forma beneficiosa, se utiliza el mismo disolvente para la anilina de fórmula II y la mezcla del acetato de isoprenilo de fórmula IV y el nitrito orgánico de fórmula III. Los disolventes orgánicos inertes adecuados son, por ejemplo, cetonas, por ejemplo, acetona, cetona etil metílica (MEK) o nitrilos, por ejemplo, acetonitrilo. Los disolventes preferidos son acetona y acetonitrilo. La reacción sin uso de cobre puede ser más beneficiosa para el medioambiente, ya que se pueden evitar los residuos de cobre. Por consiguiente, esta variante del proceso representa una de las realizaciones preferidas de esta invención.

Los compuestos de fórmula II y III son conocidos o se pueden preparar de acuerdo con métodos de uso común en la técnica. Algunos compuestos de fórmula II se pueden adquirir de proveedores comerciales, p. ej., el compuesto de fórmula II en el que R₁, R₂ y R₃ son cloro. El acetato de isoprenilo de fórmula IV también se puede adquirir de proveedores comerciales.

b) El compuesto de fórmula VII se puede preparar preferentemente mediante una reacción en un único recipiente añadiendo una sal de O-metilhidroxilamina, preferentemente la sal clorhídrica como solución acuosa al compuesto de fórmula V en un disolvente inerte tal como metanol o etanol. Para esta reacción es beneficiosa una temperatura de 10-90 °C, preferentemente de 40-60 °C. Además, el compuesto de fórmula VII se puede purificar por extracción en un disolvente adecuado tal como hexano, metilciclohexano o tolueno.

c) El compuesto de fórmula VIII se puede obtener mediante la reducción del compuesto de fórmula VII por tratamiento con un reactivo de tipo borano tal como cianoborohidruro de sodio, complejos de borano, p. ej., complejos de borano con aminas orgánicas tales como complejos de borano con trietilamina, trimetilamina, piridina o 5-etil-2-metilpiridina, en un disolvente adecuado tal como un ácido orgánico como ácido acético, o tal como un alcohol orgánico como metanol, etanol o isopropanol, y opcionalmente en presencia de un ácido fuerte tal como cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico.

El compuesto de fórmula VIII también se puede preparar mediante la hidrogenación de un compuesto de fórmula VII en presencia de un catalizador que contenga un metal de transición tal como Pt, en un disolvente adecuado y en presencia de al menos 1 equivalente molar de un ácido fuerte tal como cloruro de hidrógeno o ácido sulfúrico, en un disolvente tal como un alcohol orgánico como metanol o ácido acético. Las temperaturas adecuadas incluyen de -10 a 60 °C, preferentemente de -10 a 30 °C, y una presión de hidrógeno de 0 - 0.1 MPa; preferentemente 0.3 - 0.5 MPa, en particular 0.1 - 3 MPa, preferentemente 0.2 - 1 MPa.

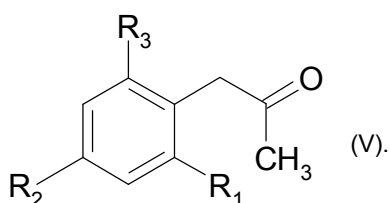
d) El compuesto de fórmula I se prepara haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula (IX) con un exceso del compuesto de fórmula IX, de forma beneficiosa con una relación de 1:1 a 1:1.2. R* es preferentemente cloro. La reacción se lleva a cabo de forma beneficiosa en un disolvente inerte en presencia de una base. Tales disolventes adecuados son, por ejemplo, diclorometano, xileno, tolueno o acetato de etilo, preferentemente xileno. Las bases adecuadas son, por ejemplo, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietilamina o piridina; las bases especialmente preferidas son hidróxido de sodio y trietilamina.

El proceso de acuerdo con la invención es especialmente adecuado para la producción de compuestos de fórmula I, donde al menos uno de los grupos R₁, R₂ y R₃ no es hidrógeno. El proceso de acuerdo con la invención es especialmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula I, donde al menos uno de los grupos R₁, R₂ y R₃ es halógeno.

Se pueden preparar otros compuestos de fórmula I de forma beneficiosa, donde R₁, R₂ y R₃ son halógeno, especialmente R₁, R₂ y R₃ son cloro.

Los compuestos de fórmula V que se pueden preparar de forma beneficiosa como intermedios para el proceso de acuerdo con esta invención se describen en la Tabla 1.

Tabla 1: Compuestos preferidos de fórmula V

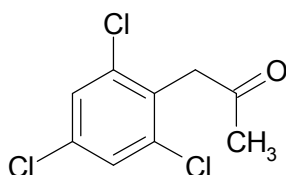


N.º	R ₁	R ₂	R ₃
1.01	Cl	Cl	Cl
1.02	Cl	H	Cl

1.03	Cl	Cl	H
1.04	Cl	Br	Cl
1.05	Br	Br	Br
1.06	H	Cl	H
1.07	H	Br	H
1.08	H	CF ₃	H

Ejemplos de preparaciones:

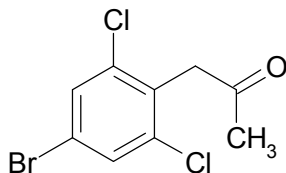
Ejemplo P1: Preparación de 1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-ona (CAS del compuesto 1228284-86-3):



- 5 En un recipiente para sulfonación de 1.5 l dotado de agitación mecánica, embudo de refrigeración, embudo de adición y termómetro en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente que contenía acetona (240 ml), se añadieron acetato de isopropenilo (66 ml, 0.60 mol), nitrito de *tert*-butilo (40 ml, 0.30 mol) y sulfato cúprico pentahidratado (2.5 g, 0.001 mol). La suspensión resultante de color azul-verdoso claro se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 2,4,6-tricloroanilina (40 g, 0.20 mol) disuelta en acetona (320 ml)
- 10 gota a gota durante un periodo de 2 horas. Durante la adición se observó un burbujeo, la temperatura subió hasta 30 °C y la mezcla se volvió verde. Una hora después de la adición, se obtuvo una solución de color ámbar. La mezcla se agitó durante 6 horas. La finalización de la reacción se confirmó por GC-MS. La mezcla cruda se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte de la acetona y el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 M (2 x 300 ml), agua (2 x 300 ml), una solución de carbonato de potasio (300 ml) y a continuación agua (300 ml). Los componentes acuosos básicos combinados se volvieron a extraer con acetato de etilo (150 ml). Los componentes orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, y los componentes orgánicos se concentraron a presión reducida para obtener 1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-ona cruda (53 g) como un aceite marrón oscuro. El crudo se disolvió nuevamente en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con hidróxido de sodio 1 M (300 ml), ácido clorhídrico 1 M (100 ml) y agua (200 ml). Las fases orgánicas se secaron y evaporaron para obtener 49 g de 1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-ona cruda como un aceite marrón oscuro, que cristalizó.
- 15
- 20

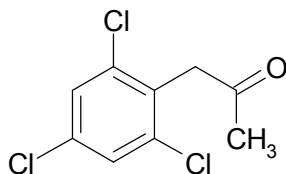
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.26 (s,3H,CH₃), 4.05 (s,2H,CH₂), 7.34 (s,2H, Ar-H)

Ejemplo P2: Preparación de 1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)propan-2-ona:

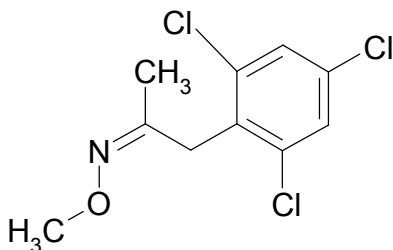


- 25 En un recipiente de tres bocas de 50 ml dotado de agitación mecánica, embudo de refrigeración, embudo de adición y termómetro en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente que contenía acetonitrilo (10 ml), se añadieron óxido cuproso (1.5 g, 0.018 mol), acetato de isopropenilo (13.6 ml, 0.125 mol) y nitrito de *tert*-butilo (1.7 ml, 0.0125 mol). La suspensión roja resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 4-bromo-2,6-dicloroanilina (2.0 g, 0.0083 mol) disuelta en acetonitrilo (15 ml) gota a gota durante un periodo de 20
- 30 minutos. Durante la adición, se observó un burbujeo. La mezcla se agitó a 40 °C durante 20 horas. La mezcla cruda roja se hizo pasar a través de celite para eliminar las partículas sólidas y se concentró a presión reducida para obtener un sólido marrón. El residuo se disolvió en diclorometano (120 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (40 ml). Los componentes orgánicos se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener 1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)propan-2-ona cruda (2.3 g) como un aceite marrón oscuro.

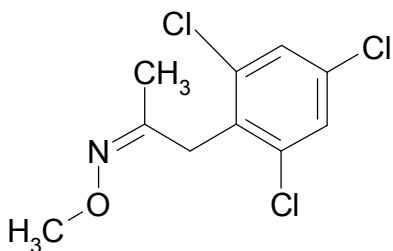
35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2.25 (s,3H,CH₃), 4.06 (s,2H,CH₂), 7.50 (s,2H, Ar-H)

Ejemplo P3: Preparación de 1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-ona:

En un recipiente de tres bocas de 50 ml dotado de agitación, embudo de refrigeración, embudo de adición y termómetro en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente que contenía acetonitrilo (20 ml), se añadieron acetato de isopropenilo (31 g, 0.31 mol) y nitrito de *tert*-amilo (3.6 g, 0.031 mol). La suspensión resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 2,4,6-tricloroanilina (4.0 g, 0.020 mol) disuelta en acetonitrilo (20 ml) gota a gota durante un periodo de 25 minutos. Durante la adición exotérmica, se observó un burbujeo. La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora. Los componentes volátiles se eliminaron por destilación a 55 °C y 11 mbar. El residuo se recuperó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con una porción adicional de diclorometano (30 ml). A continuación, las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para obtener 1-(4-bromo-2,6-diclorofenil)propan-2-ona cruda (6.7 g, 34.8% por GC; 48% de rendimiento) como un aceite marrón oscuro.

Ejemplo P4: Preparación de la *O*-metiloxima de la 1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-ona (CAS del compuesto 1228284-89-6):

A una solución agitada de 1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-ona cruda preparada como se ha descrito en el ejemplo P1 (12 g, 0.050 mol) en metanol (100 ml), se añadió piridina (6.8 ml, 0.084 mol) y a continuación clorhidrato de *O*-metilhidroxilamina (6.70 g, 0.080 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se eliminó el metanol a presión reducida y el residuo se vertió sobre ácido clorhídrico 1 N (300 ml), que se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los componentes orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para obtener una mezcla *E/Z* de la *O*-metiloxima de la 1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-ona cruda (12.3 g, 92%), que se sometió al siguiente paso de reducción.

Ejemplo P5: Preparación de la *O*-metiloxima de la 1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-ona (CAS del compuesto 1228284-89-6):

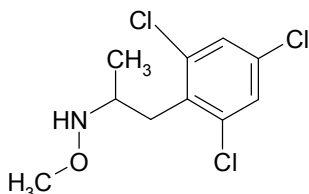
Se suspendió 1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-ona (273 g, 1.118 mol) en metanol (544 g) a temperatura ambiente. A continuación, la suspensión resultante se calentó con agitación hasta una temperatura de 50 °C (se disolvió la mayor parte del sólido). A continuación, se introdujo el clorhidrato de *O*-metilhidroxilamina como una solución al 30% en agua (358 g, 1.286 mol) en 30-60 min, manteniendo la temperatura entre 50-52 °C. Durante el curso de la adición del clorhidrato de *O*-metilhidroxilamina, la masa de reacción se convirtió en un sistema bifásico (líquido-líquido). Al finalizar la adición del clorhidrato de *O*-metilhidroxilamina, se ajustó el pH hasta 4-5 mediante la adición lenta de NaOH al 30% (264 g 1.981 mol). A continuación, la mezcla se agitó durante 1-2 horas a 50-52 °C para permitir que se completara la reacción. Posteriormente, el pH se ajustó hasta 7-8 mediante la adición de NaOH al 30% (8.5 g, 0.064 mol).

El producto se separó como una capa oleosa inferior de la masa de reacción con un rendimiento de aprox. un 95% como una mezcla 2:1 de isómeros *E/Z*.

Opcionalmente, el producto se puede extraer con un disolvente adecuado (p. ej., hexano, metilciclohexano, tolueno). Dependiendo de los requisitos de calidad, la fase orgánica resultante se puede lavar con agua para eliminar el cloruro de sodio residual.

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1.51 (s,3H, isómero minoritario), 1.82 (s,3H, isómero mayoritario), 3.62 (s,3H, isómero mayoritario), 3.74 (s,2H, isómero mayoritario), 3.80 (s,3H, isómero minoritario), 3.89 (s,2H, isómero minoritario), 7.64 (s,2H, isómero mayoritario), 7.70 (s,2H, isómero minoritario).

Ejemplo P6: Preparación de *O*-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]hidroxilamina (CAS del compuesto 1228284-78-3):



10 a) Cianoborohidruro de sodio:

A una solución agitada de la *O*-metiloxima de la 1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-ona cruda preparada como se ha descrito en el ejemplo P4 (12.3 g, 0.046 mol) en ácido acético (120 ml), se añadió cianoborohidruro de sodio (6.1 g, 0.097 mol) en porciones a 12-15 °C. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La TLC confirmó que la reacción se había completado y a continuación se evaporó el disolvente a presión reducida (evaporación conjunta con tolueno dos veces). El residuo resultante se vertió sobre una solución de hidróxido sódico 1 N (150 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y a continuación se secaron con sulfato de sodio anhidro antes de evaporar el disolvente para obtener *O*-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]hidroxilamina cruda (12.3 g, 100%).

20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0.91-0.93 (d,3H), 2.72-2.77 (dd,1H), 2.98-3.03 (dd,1H), 3.25-3.30 (m,1H), 3.93 (s,3H), 7.15(s,2H).

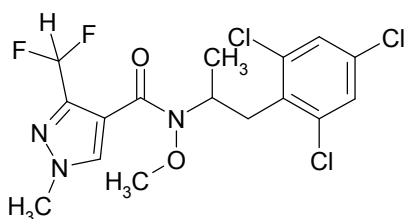
b) Trietilaminoborano:

A la *O*-metiloxima de la 1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-ona preparada como se ha descrito en el ejemplo P4 (53.9 g, análisis 99%, 0.20 mol) en metanol (100 g), se añadió cloruro de hidrógeno gaseoso (22.0 g, 0.60 mol), a la vez que se mantenía la temperatura interna a 20-30 °C mediante enfriamiento externo. Se obtuvo una suspensión incolora. La mezcla de reacción se enfrió hasta 15 °C y se introdujo trietilaminoborano (complejo de borano y trietilamina, 27.6 g, análisis 96%, 0.23 mol) dosificado durante 60 min, manteniendo la temperatura interna a 15 °C. La masa de reacción se agitó durante 2 horas más, dejando que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente. Después de esto, casi no se puede detectar material de partida por HPLC. A continuación, la mezcla de reacción se añadió a agua (126 g) precalentada (85 °C) durante 30 min. Se formó una corriente continua de gas; al mismo tiempo se destiló el disolvente. Se continuó el calentamiento y se mantuvo la temperatura a 85-90 °C durante 1 hora más. Finalmente no se formó más gas. La mezcla resultante se enfrió hasta 20-25 °C. Se añadió cuidadosamente hidróxido de sodio (solución acuosa al 30%, 56.5 g, 0.42 mol) para ajustar el pH hasta 7.2-7.7. La mezcla resultante se extrajo con éter *tert*-butil metílico (125 ml). Se dejó que se separaran las fases. Se retiró la fase acuosa (inferior). La fase orgánica (superior) se lavó con agua (2 x 100 g) y se evaporó. Se obtuvo *O*-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]hidroxilamina cruda (53.9 g, análisis 97.8%, rendimiento 98.0%) como un aceite transparente.

c) Pt/H₂

A la *O*-metiloxima de la 1-(2,4,6-triclorofenil)propan-2-ona preparada como se ha descrito en el ejemplo P3 (54.2 g, análisis 98.4%, 0.20 mol) en ácido acético (115 g, 1.92 mol), se añadió ácido sulfúrico (22.5 g, análisis 96%, 0.22 mol) con una velocidad tal que permitiera mantener la mezcla a 20-23 °C. Se añadió platino sobre carbón (5.9 g, Evonik F101 N/W al 5%, humedecido con agua, análisis 2.32% de Pt). La mezcla resultante se transfirió a un autoclave, que se selló a continuación y se presurizó con hidrógeno (0.8 MPa). Se inició el agitador del autoclave y se mantuvo la presión de hidrógeno a 0.8 MPa. Cuando ya no se consumía más hidrógeno (normalmente después de 5 horas), la hidrogenación se interrumpió deteniendo la agitación. Se liberó la presión y se cambió la atmósfera del autoclave por nitrógeno. La mezcla de hidrogenación se filtró para eliminar el catalizador heterogéneo. Se añadió agua (220 g) al filtrado y se montó una sonda de pH. Se introdujo hidróxido de sodio acuoso (304 g, análisis 30%, 2.28 mol) hasta que el pH fue superior a 9. La mezcla resultante se extrajo con éter *tert*-butil metílico (300 ml). Se dejó que se separaran las fases. La fase acuosa (inferior) se separó y se descartó. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 250 g) y se evaporó a sequedad. Se obtuvo *O*-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]hidroxilamina cruda (53.0 g, análisis 93.7%, rendimiento 92.4%) como un aceite transparente.

50 **Ejemplo P7:** Preparación de la metoxi[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (CAS del compuesto 1228284-64-7):



Variante a):

A una solución de *O*-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]hidroxilamina (12.3 g, 0.046 mol) preparada como se ha descrito en el ejemplo P5a en diclorometano (120 ml), se añadió trietilamina (7.7 ml, 0.055 mol) y a continuación se añadió gota a gota una solución de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbonilo (9.1 g, 0.046 mol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. Después de completar la adición del cloruro de ácido, la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Cuando la TLC confirmó que la reacción se había completado, la masa de reacción se lavó con HCl 1 N (100 ml), a continuación con NaOH 1 N (100 ml), después con agua (2 x 100 ml) y finalmente con una solución de salmuera (50 ml) antes de secar con sulfato de sodio y evaporar el disolvente. La masa cruda resultante compuesta por 20.5 g de un aceite marrón oscuro pegajoso se purificó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice con una malla de 60-120 μ y el producto se recolectó con acetato de etilo al 40% en hexano como eluyente para obtener la metoxi[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (7.9 g, 41%) como un sólido blanquecino. P.f.: 110-112 °C

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.38-1.39 (d,3H), 3.20-3.26 (dd,1H), 3.32-3.37 (dd,1H), 3.70 (s,3H), 3.97 (s,3H), 4.88-4.93 (m,1H), 7.02-7.29 (t,1H), 7.27 (s,2H), 7.81 (s,1H)

MS [M+H]⁺ 426/428/430

Variante b):

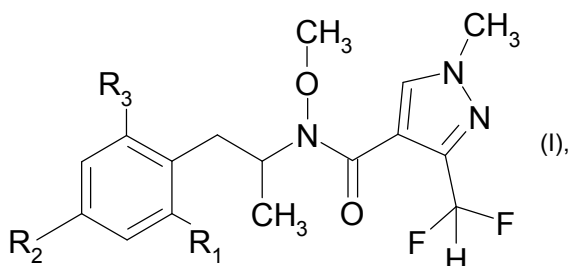
A una solución de *O*-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]hidroxilamina (12.3 g, 0.046 mol) preparada como se ha descrito en el ejemplo P5a en xileno (90 g), se añadió trietilamina (5.6 g, 0.055 mol) y a continuación se añadió cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbonilo (40.1 g, 0.046 mol) a 70 °C durante 2 horas. Después de completar la adición del cloruro de ácido, la mezcla se agitó durante 2 horas a 70 °C. La solución se lavó dos veces con agua y los componentes volátiles se eliminaron de la fase orgánica a presión reducida. La masa cruda resultante de 23.6 g (aceite marrón oscuro pegajoso) se purificó por cristalización en una mezcla de 16 g de xileno y 36 g de metilciclohexeno para obtener la metoxi[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (17.0 g, 91.5%) como un sólido blanquecino. P.f.: 115-116 °C.

Variante c):

A una solución de *O*-metil-*N*-[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]hidroxilamina (3.92 g, 0.014 mol) preparada como se ha descrito en el ejemplo P5a en xileno (30 g), se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (al 30%, 2.3 g, 0.017 mol) en paralelo a la adición de cloruro de 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carbonilo (3.2 g, 0.046 mol) disuelto en xileno (10 g) a 56 °C durante 2 horas. Después de completar la adición del cloruro de ácido, la mezcla se agitó durante 2 horas a 56 °C. La solución se lavó dos veces con agua (10 y 5 g) y los componentes volátiles se eliminaron de la fase orgánica a presión reducida. La masa cruda resultante de 7.4 g (aceite marrón oscuro pegajoso) se purificó por cristalización en una mezcla de xileno (7 g) y metilciclohexeno (14 g) para obtener la metoxi[1-metil-2-(2,4,6-triclorofenil)etil]amida del ácido 3-difluorometil-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (5.3 g, 87.8%) como un sólido blanquecino. P.f.: 115-116 °C.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar el compuesto de fórmula I



donde

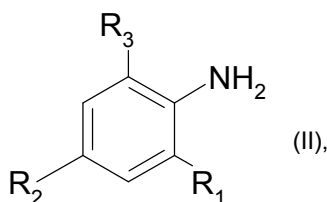
5 R₁ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₃-C₆, (cicloalquil C₃-C₆)-(alquinilo C₃-C₆), halofenoxi, halofenil-(alquinilo C₃-C₆), C(alquil C₁-C₄)=NO-(alquilo C₁-C₄), haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, haloalquenilo C₂-C₆ o haloalqueniloxi C₂-C₆; y

R₃ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;

10 comprendiendo el proceso

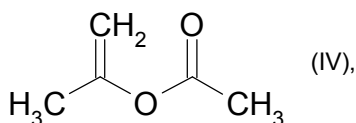
a) añadir un compuesto de fórmula II



donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados que se han descrito para la fórmula I, en presencia de un disolvente orgánico inerte, a una mezcla que comprende un nitrito orgánico de fórmula III

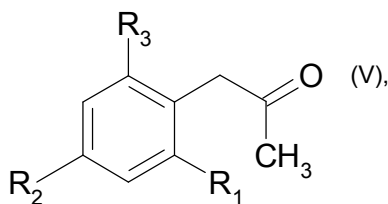
15 R₄-O-N=O (III),

donde R₄ es alquilo C₁-C₈, un compuesto de fórmula IV



y un disolvente orgánico inerte;

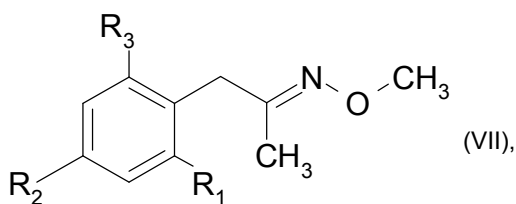
b) hacer reaccionar el compuesto resultante de fórmula V



20 donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados que se han descrito para la fórmula I, con la O-metilhidroxilamina de fórmula VI

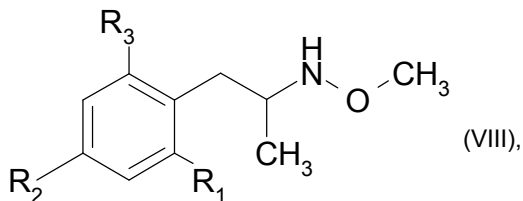
H₂N-O-CH₃ (VI),

para obtener el compuesto de fórmula VII



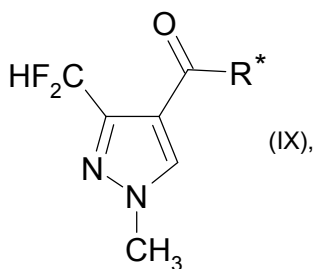
donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados que se han descrito para la fórmula I;

c) reducir el compuesto de fórmula VII para obtener el compuesto de fórmula VIII



5 donde R_1 , R_2 y R_3 tienen los significados que se han descrito para la fórmula I

d) y hacer reaccionar el compuesto de fórmula VIII con un compuesto de fórmula IX



donde R^* es halógeno, hidroxilo o alcoxi C_{1-6} , para obtener el compuesto de fórmula I.

- 10 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula I, donde al menos uno de los grupos R_1 , R_2 y R_3 no es de hidrógeno.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula I, donde al menos uno de los grupos R_1 , R_2 y R_3 es halógeno.
4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula I, donde R_1 , R_2 y R_3 son cloro.
- 15 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula I, donde R_4 es alquilo C_4-C_7 .