

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 038**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)

C07C 251/80 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2009** **E 09715350 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2015** **EP 2247577**

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

30 Prioridad:

25.02.2008 EP 08151891

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

24.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII;
LUI, NORBERT;
HEINRICH, JENS-DIETMAR y
WOLLNER, THOMAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 561 038 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

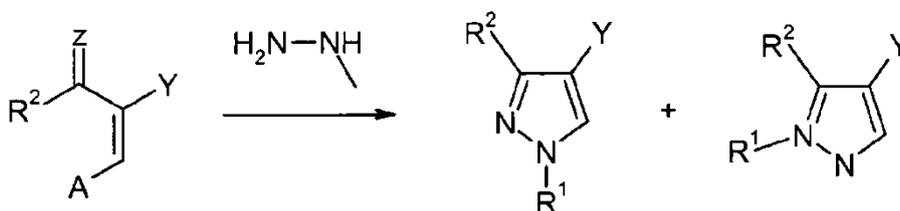
Procedimiento para la síntesis regioselectiva de derivados de ácido 1-alkil-3-haloalkil-pirazol-4-carboxílico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis regioselectiva de derivados de ácido 1-alkil-3-haloalkil-pirazol-4-carboxílico mediante ciclación de derivados de ácido acrílico 2,3-disustituídos, así como a las hidrazonas formadas en el procedimiento como productos intermedios.

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

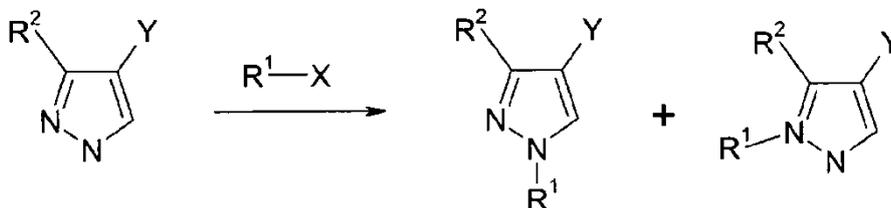
10 Los derivados de ácido pirazolcarboxílico se preparan normalmente haciendo reaccionar derivados de ácido acrílico que presentan dos grupos salientes (Z y A) con hidracinas.

En la reacción con las monoalkilhidracinas se obtienen predominantemente 1-alkilpirazoles. No obstante, la ciclación se realiza frecuentemente no regioselectivamente. Por lo tanto, en función del sustrato y las condiciones de reacción se forman los 5-alkilpirazoles no deseados en proporciones entre el 10 y el 80 % (véase el Esquema 1).



15 **Esquema 1**

La síntesis de derivados de ácido 1-alkilpirazolcarboxílico también transcurre frecuentemente mediante alquilación de derivados de pirazol sin sustituir en la posición 1 con formación de ambos regioisómeros (véase el Esquema 2).



Esquema 2

20 Una ruta alternativa para la preparación de ácidos fluorohaloalkilpirazolencarboxílicos es la ciclación de, por ejemplo, 4,4-dicloro-2-[(dimetilamino)metiliden]-3-oxobutanoato con alkilhidracinas, seguido por un intercambio de halógeno.

25 El documento WO 2005/042468 da a conocer un procedimiento para preparar ésteres de ácido 2-dihaloacil-3-aminoacrílico mediante reacción de halogenuros de ácido con ésteres de ácido dialquilaminoacrílico y su posterior ciclación con alkilhidracinas.

La solicitud de patente europea sin publicar hasta la fecha n.º 07117232.4 describe un procedimiento para preparar ésteres de ácido 2-dihaloacil-3-amino-acrílico libres de HCl mediante reacción de fluoruros de ácido con derivados de ácido dialquilaminoacrílico. El procedimiento puede realizarse en ausencia de una base, por lo que se suprime la separación de sales de halogenuro.

30 El documento WO 2008/092583 describe un procedimiento para preparar derivados de ácido 3-dihalometil-pirazol-4-carboxílico mediante reacción de α,α -fluoroaminas en presencia de ácidos de Lewis con derivados de ácido acrílico y su posterior reacción con alkilhidracinas.

35 El documento WO 2006/090778 da a conocer un procedimiento para la preparación de ésteres de ácido 1-metil-3-difluorometilpirazolcarboxílico mediante ciclación de acetato de 2-alcóximetileno-fluoroacilo con metilhidracina en presencia de agua y una base.

El documento EP 1854788 describe un procedimiento regioselectivo para la preparación de ésteres de alkilo de ácido 1-alkil-3-fluoroalkil-1H-pirazol-4-carboxílico mediante ciclación de acetatos de 2-alcóximetileno-fluoroacilo con

alquilhidracinas en presencia de agua y una base.

5 R. J. ALTENBACH Y COL: JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, EEUU, tomo 50, n.º 22, 1 de noviembre de 2007 (01-11-2007), páginas 5439-5448 describe un procedimiento para la preparación de 1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)etanona, en el que en un primer paso se hace reaccionar 3-etoximetilpentan-2,4-diona con 1-metil-2-(propan-2-iliden)hidrazona hasta dar 3-((1-metil-2-(propan-2-iliden)hidrazinil)metil)pentan-2,4-diona que se cicla en un segundo paso.

10 E. OKADA Y COL: HETEROCYCLES, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B. V. AMSTERDAM, NL, tomo, 34, n.º 4, 1 de enero de 1992 (01-01-1992), páginas 791-798 describe un procedimiento para la preparación de 4-trifluoroacetil-3-trifluorometil-1-metil-1H-pirazol y 4-trifluoroacetil-3-trifluorometil-1-fenil-1H-pirazol mediante reacción de éter de β,β -bis(trifluoroacetil)vinil-i-butilo con benzaldehidometilhidrazona o benzaldehidofenilhidrazona hasta dar benzaldehido-N- $[\beta,\beta$ -bis(trifluoroacetil)vinil]metilhidrazona o benzaldehido-N- $[\beta,\beta$ -bis(trifluoroacetil)vinil]fenilhidrazona y su posterior ciclación.

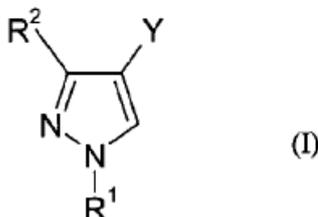
15 El documento WO 2005/042468 describe procedimientos para la preparación de ésteres de ácido 2-dihaloacil-3-aminoacrílico mediante reacción de halogenuros de ácido con ésteres de ácido dialquilaminoacrílico y su posterior ciclación con alquilhidracinas hasta dar ésteres de ácido 1-alquil-3-dihalometil-1H-pirazolcarboxílicos.

C. WAKSELMAN Y COL: JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, n.º 23, 1975, desvela un procedimiento para la iminoalquilación/acilación de compuestos aromáticos ricos en electrones con ayuda de sales de imonio fluoradas que se pueden obtener mediante reacción de α,α -difluoroaminas con BF_3 .

20 Sin embargo, los procedimientos previamente descritos presentan todos la desventaja de que la ciclación se realiza, incluso a bajas temperaturas, sólo con regioselectividad poco satisfactoria.

En vista del estado de la técnica previamente descrito, el objetivo de la presente invención se basa en poner a disposición un procedimiento que no presente las desventajas previamente mencionadas y, por tanto, garantice un acceso regioselectivo a derivados de ácido 1-alquil-3-haloalquil-pirazol-4-carboxílico con altos rendimientos.

25 El objetivo previamente descrito se alcanzó mediante un procedimiento para preparar derivados de ácido 1-alquil-3-haloalquil-pirazol-4-carboxílico de fórmula (I)



en la que

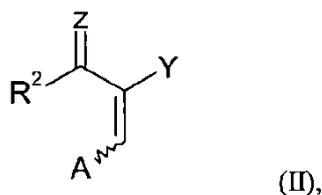
30 R^1 se selecciona de grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , arilo C_{6-8} , aril- C_{7-19} -alquilo o alquil- C_{7-19} -arilo que, en cada caso, pueden estar sustituidos con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por $-R'$, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-SiR'_3$, $-COOR'$, $-(C=O)R'$, $-CN$ y $-CONR'_2$, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} ;

R^2 se selecciona de grupos alquilo C_1-C_4 que pueden estar sustituidos con uno, dos o tres átomos de halógeno seleccionados de F, Cl y Br o un grupo CF_3 ;

35 Y se selecciona del grupo constituido por $(C=O)OR^3$, CN y $(C=O)NR^4R^5$, seleccionándose R^3 , R^4 y R^5 , independientemente entre sí, de grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , arilo C_{6-8} , aril- C_{7-19} -alquilo o alquil- C_{7-19} -arilo que, en cada caso, pueden estar sustituidos con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por $-R'$, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-SiR'_3$, $-COOR'$, $-(C=O)R'$, $-CN$ y $-CONR'_2$, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} , y R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros que, dado el caso, puede contener uno o dos heteroátomos más seleccionados de O, S y un grupo SO_2 y que puede estar sustituido con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por $-R'$, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-SiR'_3$, $-COOR'$, $-(C=O)R'$, $-CN$ y $-CONR'_2$, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} ;

40 que comprenden por lo menos una de las secuencias de reacción que están compuestas por las siguientes Etapas (A) y (D), (B) y (D) o (C) y (D):

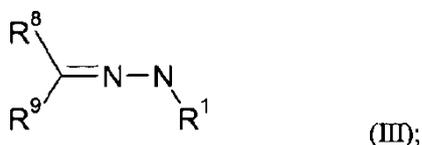
45 (A) Reacción de un derivado de ácido acrílico 2-acilado o 2-iminoalquilado de fórmula (II)



en la que

- 5 Z se selecciona de O, S y N⁺R¹⁰R¹¹, seleccionándose R¹⁰ y R¹¹, independientemente entre sí, de grupos alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₈, aril-C₇₋₁₉-alquilo o alquil-C₇₋₁₉-arilo que, en cada caso, pueden estar sustituidos con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por -R', -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'₂, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, y R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros que, dado el caso, puede contener uno o dos heteroátomos más seleccionados de O, S y un grupo SO₂ y que puede estar sustituido con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por -R', -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'₂, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂;
- 10
- 15 A es un grupo saliente NR¹²R¹³, seleccionándose R¹² y R¹³, independientemente entre sí, de grupos alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₈, aril-C₇₋₁₉-alquilo o alquil-C₇₋₁₉-arilo que, en cada caso, pueden estar sustituidos con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por -R', -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'₂, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, y R¹² y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros que, dado el caso, puede contener uno o dos heteroátomos más seleccionados de O, S y un grupo SO₂ y que puede estar sustituido con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por -R', -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'₂, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂;
- 20

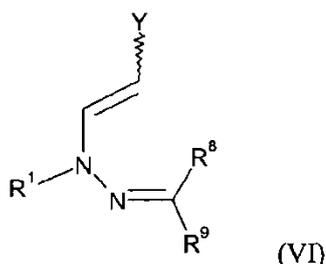
con una N-alquil-hidrazona de fórmula (III)



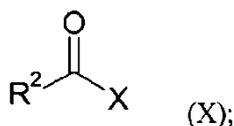
en la que

- 25 R⁸ y R⁹ se seleccionan, independientemente entre sí, de hidrógeno, grupos alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₈, aril-C₇₋₁₉-alquilo o alquil-C₇₋₁₉-arilo que, en cada caso, pueden estar sustituidos con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por -R', -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'₂, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, y R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros que, dado el caso, puede contener uno o dos heteroátomos más seleccionados de O, S y un grupo SO₂ y que puede estar sustituido con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por -R', -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'₂, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂;
- 30

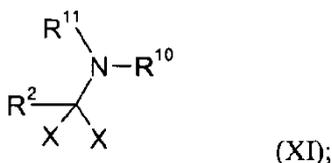
(B) Acilación de una hidrazona de ácido acrílico de fórmula (VI);



- 35 con un halogenuro de acilo de fórmula (X), seleccionándose X de F, Cl, Br o I,



(C) Iminoalquilación de una hidrazona de ácido acrílico de la fórmula (VI) anterior con una α,α -dihaloamina de fórmula (XI), seleccionándose X de F, Cl, Br o I,



5 (D) Ciclación de los productos intermedios obtenidos en la Etapa (A), (B) o (C) para dar el derivado de ácido 3-haloalquil-pirazol-4-carboxílico de fórmula (I).

Sorprendentemente, los derivados de ácido 1-alkil-3-haloalquil-pirazol-4-carboxílico de fórmula (I) pueden prepararse con buenos rendimientos, regioselectividades y con alta pureza en las condiciones según la invención, por lo que el procedimiento según la invención supera las desventajas anteriormente mencionadas de los procedimientos de preparación previamente descritos en el estado de la técnica.

Definiciones generales

En relación con la presente invención, el término halógenos (X) comprende, en tanto que no se defina de otro modo, aquellos elementos que se seleccionan del grupo constituido por flúor, cloro, bromo y yodo, usándose preferentemente flúor, cloro y bromo y con especial preferencia flúor y cloro.

15 Los grupos dado el caso sustituidos pueden estar sustituidos una o varias veces, pudiendo ser los sustituyentes iguales o distintos en el caso de polisustituciones.

Los grupos alquilo sustituidos con uno o varios átomos de halógeno (-X) se seleccionan, por ejemplo, de trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CHF₂), CF₃CH₂, ClCH₂, CF₃CCl₂.

20 Grupos alquilo en relación con la presente invención son, en tanto que no se defina de otro modo, grupos hidrocarburo lineales o ramificados que opcionalmente pueden presentar uno, dos o varios heteroátomos que se seleccionan de O, N, P y S. Además, los grupos alquilo según la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con otros grupos que se seleccionan de -R', grupos halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), sililo (-SiR'₃), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo -(C=O)R' y amida (-CONR'₂), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, preferentemente grupo alquilo C₂₋₁₀, con especial preferencia grupo alquilo C₃₋₈ que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O, P y S.

30 Los grupos cicloalquilo son en relación con la presente invención, en tanto que no se defina de otro modo, grupos hidrocarburo saturados monocíclicos con 3 a 8 miembros de anillo de carbono que opcionalmente pueden presentar uno, dos o varios heteroátomos que se seleccionan de O, N, P y S. Además, los grupos cicloalquilo según la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con otros grupos que se seleccionan de -R', grupos halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), sililo (-SiR'₃), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo -(C=O)R' y amida (-CONR'₂), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, preferentemente grupo alquilo C₂₋₁₀, con especial preferencia grupo alquilo C₃₋₈ que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O, P y S.

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

35 La definición alquilo C₁₋₁₂ comprende el mayor intervalo aquí definido para un grupo alquilo. En particular, esta definición comprende, por ejemplo, los significados metilo, etilo, n-, iso-propilo, n-, iso-, sec- y t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo.

40 Grupos alquenilo son en relación con la presente invención, en tanto que no se defina de otro modo, grupos hidrocarburo lineales o ramificados que contienen por lo menos una insaturación sencilla (doble enlace) y opcionalmente pueden presentar una, dos o varias insaturaciones sencillas o dobles o uno, dos o varios heteroátomos que se seleccionan de O, N, P y S. Además, los grupos alquenilo según la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con otros grupos que se seleccionan de -R', grupos halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), sililo (-SiR'₃), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo -(C=O)R' y amida (-CONR'₂), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, preferentemente grupo alquilo C₂₋₁₀, con especial preferencia grupo alquilo C₃₋₈ que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O, P y S.

La definición alqueno C_2-C_{12} comprende el mayor intervalo aquí definido para un grupo alqueno. En particular, esta definición comprende, por ejemplo, los significados vinilo; alilo (2-propenilo), isopropenilo (1-metilenilo); but-1-enilo (crotilo), but-2-enilo, but-3-enilo; hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, hex-5-enilo; hept-1-enilo, hept-2-enilo, hept-3-enilo, hept-4-enilo, hept-5-enilo, hept-6-enilo; oct-1-enilo, oct-2-enilo, oct-3-enilo, oct-4-enilo, oct-5-enilo, oct-6-enilo, oct-7-enilo; non-1-enilo, non-2-enilo, non-3-enilo, non-4-enilo, non-5-enilo, non-6-enilo, non-7-enilo, non-8-enilo; dec-1-enilo, dec-2-enilo, dec-3-enilo, dec-4-enilo, dec-5-enilo, dec-6-enilo, dec-7-enilo, dec-8-enilo, dec-9-enilo; undec-1-enilo, undec-2-enilo, undec-3-enilo, undec-4-enilo, undec-5-enilo, undec-6-enilo, undec-7-enilo, undec-8-enilo, undec-9-enilo, undec-10-enilo; dodec-1-enilo, dodec-2-enilo, dodec-3-enilo, dodec-4-enilo, dodec-5-enilo, dodec-6-enilo, dodec-7-enilo, dodec-8-enilo, dodec-9-enilo, dodec-10-enilo, dodec-11-enilo; buta-1,3-dienilo, penta-1,3-dienilo.

Grupos cicloalqueno son en relación con la presente invención, en tanto que no se defina de otro modo, grupos hidrocarburo monocíclicos no aromáticos con 3 a 8 miembros de anillo de carbono con al menos un doble enlace que opcionalmente puede presentar uno, dos o varios heteroátomos que se seleccionan de O, N, P y S. Además, los grupos cicloalqueno según la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con otros grupos que se seleccionan de $-R'$, grupos halógeno $(-X)$, alcoxi $(-OR')$, tioéter o mercapto $(-SR')$, amino $(-NR'_2)$, sililo $(-SiR'_3)$, carboxilo $(-COOR')$, ciano $(-CN)$, acilo $(-(C=O)R')$ y amida $(-CONR'_2)$, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} , preferentemente grupo alquilo C_{2-10} , con especial preferencia grupo alquilo C_{3-8} que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O, P y S.

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

Grupos alqueno son en relación con la presente invención, en tanto que no se defina de otro modo, grupos hidrocarburo lineales, ramificados o cíclicos que contienen por lo menos una insaturación doble (triple enlace) y opcionalmente pueden presentar una, dos o varias insaturaciones sencillas o dobles o presentar uno, dos o varios heteroátomos que se seleccionan de O, N, P y S. Además, los grupos alqueno según la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con otros grupos que se seleccionan de $-R'$, grupos halógeno $(-X)$, alcoxi $(-OR')$, tioéter o mercapto $(-SR')$, amino $(-NR'_2)$, sililo $(-SiR'_3)$, carboxilo $(-COOR')$, ciano $(-CN)$, acilo $(-(C=O)R')$ y amida $(-CONR'_2)$, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} lineal, ramificado o cíclico que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O, P y S.

La definición alqueno C_2-C_{12} comprende el mayor intervalo aquí definido para un grupo alqueno. En particular, esta definición comprende, por ejemplo, los significados etnilo (acetilenilo); prop-1-ino y prop-2-ino.

Grupos arilo son en relación con la presente invención, en tanto que no se defina de otro modo, grupos hidrocarburo aromáticos que pueden presentar uno, dos o varios heteroátomos que se seleccionan de O, N, P y S y pueden estar opcionalmente sustituidos con otros grupos que se seleccionan de $-R'$, grupos halógeno $(-X)$, alcoxi $(-OR')$, tioéter o mercapto $(-SR')$, amino $(-NR'_2)$, sililo $(-SiR'_3)$, carboxilo $(-COOR')$, ciano $(-CN)$, acilo $(-(C=O)R')$ y amida $(-CONR'_2)$, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} , preferentemente grupo alquilo C_{2-10} , con especial preferencia grupo alquilo C_{3-8} que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O, P y S.

La definición arilo C_5-18 comprende el mayor intervalo aquí definido para un grupo arilo con 5 a 18 átomos de esqueleto, pudiendo intercambiarse los átomos de C por heteroátomos. En particular, esta definición comprende, por ejemplo, los significados ciclopentadienilo, fenilo, cicloheptatrienilo, ciclooctatetraenilo, naftilo y antraceno; 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo; 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo y 1,2,4-triazin-3-ilo.

Grupos arilalquilo (grupos aralquilo) son en relación con la presente invención, en tanto que no se defina de otro modo, grupos alquilo sustituidos con grupos arilo que pueden presentar una cadena de alqueno C_{1-8} y pueden estar sustituidos en el esqueleto de arilo o la cadena de alqueno con uno o varios heteroátomos que se seleccionan de O, N, P y S y opcionalmente con otros grupos que se seleccionan de $-R'$, grupos halógeno $(-X)$, alcoxi $(-OR')$, tioéter o mercapto $(-SR')$, amino $(-NR'_2)$, sililo $(-SiR'_3)$, carboxilo $(-COOR')$, ciano $(-CN)$, acilo $(-(C=O)R')$ y amida $(-CONR'_2)$, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} , preferentemente grupo alquilo C_{2-10} , con especial preferencia grupo alquilo C_{3-8} que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O, P y S.

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

Grupos alquilarilo (grupos alcarilo) son en relación con la presente invención, en tanto que no se defina de otro modo, grupos arilo sustituidos con grupos alquilo que pueden presentar una cadena de alqueno C_{1-8} y pueden estar sustituidos en el esqueleto de arilo o la cadena de alqueno con uno o varios heteroátomos que se seleccionan de

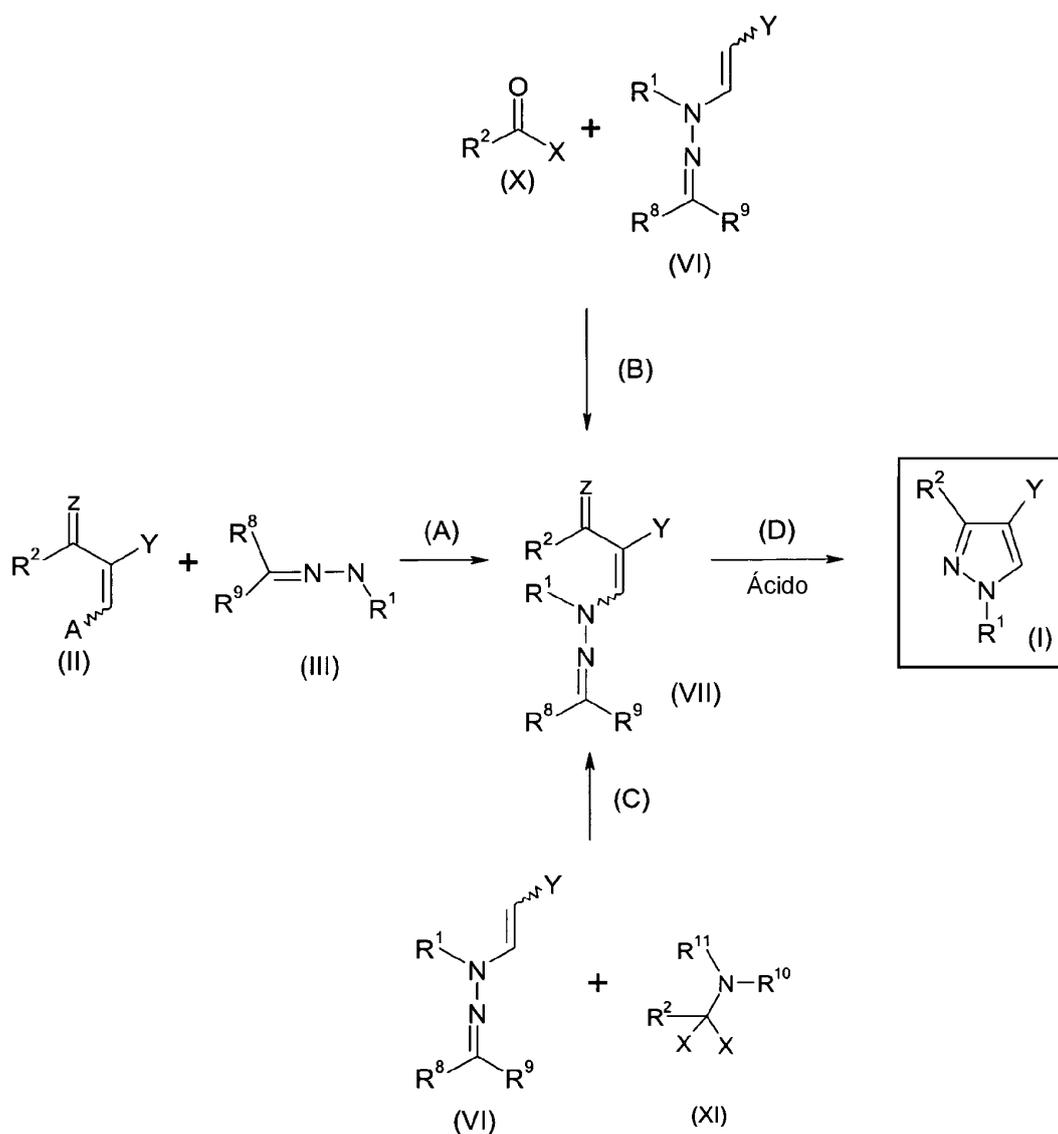
O, N, P y S y opcionalmente con otros grupos que se seleccionan de -R', grupos halógeno (-X), alcoxi (-OR'), tioéter o mercapto (-SR'), amino (-NR'₂), sililo (-SiR'₃), carboxilo (-COOR'), ciano (-CN), acilo (-C(=O)R') y amida (-CONR'₂), siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, preferentemente grupo alquilo C₂₋₁₀, con especial preferencia grupo alquilo C₃₋₈ que puede presentar uno o varios heteroátomos seleccionados de N, O, P y S.

- 5 La definición grupo alquil-C₇₋₁₉-arilo comprende el mayor intervalo aquí definido para un grupo alquilarilo con en total 7 a 19 átomos en el esqueleto y la cadena de alquileo. En particular, esta definición comprende, por ejemplo, los significados toli-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo.

- 10 Los grupos alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, alcarilo y aralquilo pueden presentar además uno o varios heteroátomos que, en tanto que no se defina de otro modo, se seleccionan de N, O, P y S. Los heteroátomos sustituyen a este respecto a los átomos de carbono enumerados.

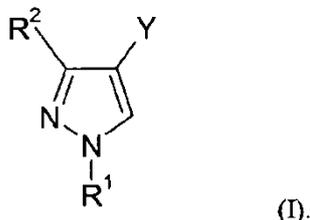
- 15 Los compuestos según la invención pueden presentarse dado el caso como mezclas de distintas formas isoméricas posibles, especialmente de estereoisómeros como, por ejemplo, isómeros E y Z, treo y eritro, así como ópticos, pero dado el caso también de tautómeros. Se dan a conocer y se reivindican tanto los isómeros E como los Z, como también los isómeros treo y eritro, así como los ópticos, mezclas discrecionales de estos isómeros, así como las posibles formas tautoméricas.

El siguiente Esquema 3 dará una visión general sobre las variantes individuales del procedimiento según la invención:



Esquema 3

Los derivados de ácido 1-alkil-3-haloalkil-pirazol-4-carboxílico que pueden obtenerse según el procedimiento según la invención son compuestos de fórmula (I)



5 Los restos en la fórmula (I) tienen según la invención los siguientes significados:

- R^1 se selecciona de grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , arilo C_{6-8} , aril- C_{7-19} -alquilo o alquil- C_{7-19} -arilo que, en cada caso, pueden estar sustituidos con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por $-R'$, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-SiR'_3$, $-COOR'$, $-(C=O)R'$, $-CN$ y $-CONR'_2$, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} ;
- 10 R^2 se selecciona de grupos alquilo C_1-C_4 que pueden estar sustituidos con uno, dos o tres átomos de halógeno seleccionados de F, Cl y Br o un grupo CF_3 ;
- Y se selecciona del grupo constituido por $(C=O)OR^3$, CN y $(C=O)NR^4R^5$, seleccionándose R^3 , R^4 y R^5 , independientemente entre sí, de alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alqueno C_{2-12} , alquino C_{2-12} , arilo C_{6-8} , aril- C_{7-19} -alquilo o alquil- C_{7-19} -arilo que, en cada caso, pueden estar sustituidos con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por $-R'$, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-SiR'_3$, $-COOR'$, $-(C=O)R'$, $-CN$ y $-CONR'_2$, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} , y R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros que, dado el caso, puede contener uno o dos heteroátomos más seleccionados de O, S y un grupo SO_2 y que puede estar sustituido con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por $-R'$, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-SiR'_3$, $-COOR'$, $-(C=O)R'$, $-CN$ y $-CONR'_2$, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} .
- 15
- 20

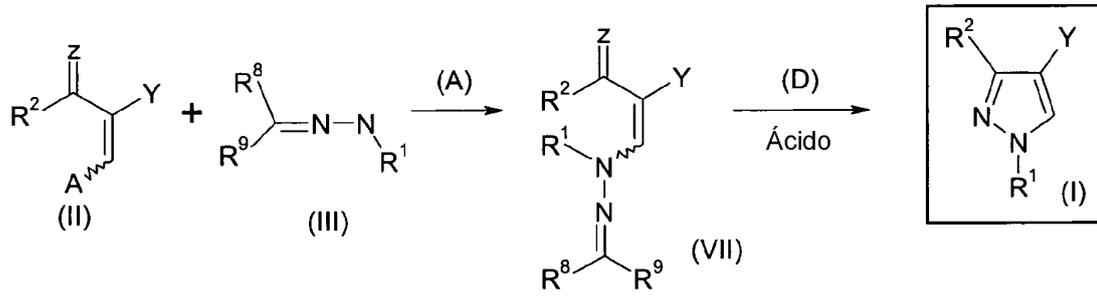
En una forma de realización *preferente* de la presente invención, los restos en la fórmula (I) tienen los siguientes significados:

- R^1 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo o isopropilo,
- 25 R^2 se selecciona de 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 y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo; 1,2,2,2-tetrafluoroetilo,
- Y se selecciona del grupo constituido por $(C=O)OR^3$, CN y $(C=O)NR^4R^5$, seleccionándose R^3 , R^4 y R^5 , independientemente entre sí, de metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.
- 30 En una forma de realización especialmente preferente de la presente invención, los restos en la fórmula (I) tienen los siguientes significados:
- R^1 es metilo,
- R^2 se selecciona de trifluorometilo o difluorometilo
- Y se selecciona del grupo constituido por $(C=O)OR^3$, siendo R^3 metilo o etilo.

35 Etapa (A)

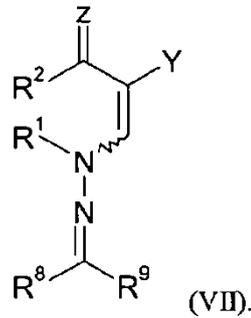
En una primera forma de realización del presente procedimiento que se produce por la combinación de las etapas de reacción (A) y (D), inicialmente se hacen reaccionar derivados de ácido acrílico 2-acilados o 2-iminoalquilados de fórmula (II) con N-alkilhidrazonas de fórmula (III) (Esquema 4). A continuación de esto, los productos intermedios formados en la Etapa (A) se ciclan para dar los derivados de ácido 3-haloalkil-pirazol-4-carboxílico de fórmula (I) (Etapa D).

40



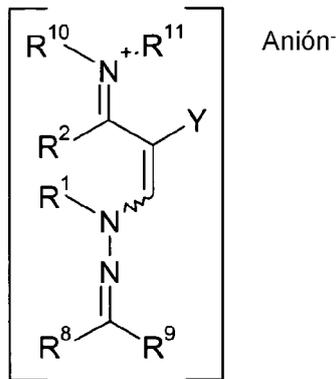
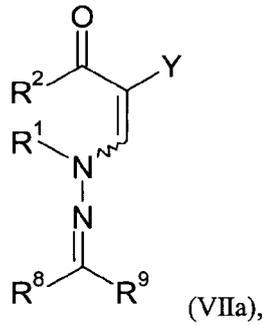
Esquema 4

Posibles productos intermedios que pueden producirse según la presente invención a partir de la etapa de reacción (A) son las acrilhidrazonas según la fórmula (VII)



5

Bajo esta fórmula se encuentran especialmente los 2-acilhidracinoprop-2-enoatos de fórmula (VIIa) y las sales de hidracinoaminio de fórmula (VIIb)



(VIIb),

en las que los restos R^1 , R^2 , R^8 a R^{11} e Y tienen los significados previamente descritos y que dado el caso presentan un contraión (anión) que se selecciona del grupo constituido por Cl^- , BF_4^- , PF_6^- , SbF_6^- y $AlCl_4^-$.

La realización de la etapa de procedimiento (A) según la invención se realiza preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+150\text{ }^\circ\text{C}$, con especial preferencia a temperaturas de $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a $+70\text{ }^\circ\text{C}$.

- 5 La etapa de procedimiento (A) según la invención se realiza en general a presión normal. Sin embargo, como alternativa también es posible trabajar a vacío para eliminar las dialquilaminas fácilmente volátiles.

El tiempo de reacción no es crítico y puede elegirse en un intervalo entre pocos minutos y varias horas en función del tamaño de la preparación y la temperatura.

- 10 En la realización de la etapa de procedimiento (A) según la invención se hace reaccionar 1 mol del derivado de ácido acrílico de fórmula (II) con 0,5 moles a 3 moles, preferentemente 0,5 moles a 1,5 moles, con especial preferencia con la cantidad equimolar de hidrazona de fórmula (III).

Preferentemente se dispone la hidrazona de fórmula (III) disuelta en disolvente y se añade el derivado de ácido acrílico de fórmula (II). Sin embargo, también es posible el orden inverso.

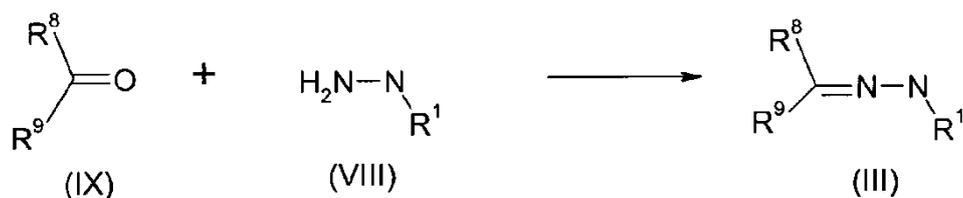
- 15 La reacción puede acelerarse mediante la adición de catalizadores como, por ejemplo, CH_3COOH , H_2SO_4 , $KHSO_4$, NaH_2PO_4 , HCl , CF_3COOH , CH_3COONa .

En general no es necesario un procesamiento y aislamiento de los productos intermedios, de manera que la mezcla de reacción que puede obtenerse de la Etapa (A) puede utilizarse inmediatamente o después de realizarse un almacenamiento intermedio en la etapa de ciclación (D).

- 20 Los derivados de ácido acrílico de fórmula (II) pueden obtenerse según los procedimientos previamente descritos en relación con el estado de la técnica.

- 25 En relación con la presente invención se usan preferentemente derivados de ácido acrílico 2-acilados o 2-iminoalquilados de fórmula (II) que se seleccionan del grupo constituido por cloruro de N-1-(trifluorometil)-3-(dimetilamino)-2-(etoxicarbonil)prop-2-en-1-iliden]-N-metilmetanaminio, tetrafluoroborato de 2-(, N-1-(difluorometil)-3-(dimetilamino)-2-(etoxicarbonil)prop-2-en-1-iliden]-N-metilmetanaminio y cloruro de N-[3-(dimetilamino)-2-(etoxicarbonil)-1-(1,1,2,2-tetrafluoroetil)prop-2-en-1-iliden]-N-metilmetanaminio.

- 30 Las N-alquil-hidrazonas de fórmula (III) se seleccionan en relación con la presente invención preferentemente del grupo constituido por 1-metil-2-(1-metiletiliden)hidracina, 1-metil-2-(1,2,2-trimetilpropiliden)hidracina, 1-metil-2-(1-metilpropiliden)hidracina, 1-ciclohexiliden-2-metilhidracina, 1-metil-2-(fenilmetiliden)hidracina, 1-metil-2-(1-feniletiliden)hidracina, 1-(difenilmetiliden)-2-metilhidracina, 2-[(dimetilamino)metiliden]-4,4,4-trifluoro-3-oxo-butanoato de etilo. Las N-alquil-hidrazonas de fórmula (III) se han descrito previamente en la bibliografía (Zhurnal Organicheskoi Khimii (1968), 4(6), 986-92.) y son accesibles mediante reacción de hidracinas de fórmula (VIII) que pueden obtenerse comercialmente con compuestos de carbonilo de fórmula (IX) (véase el Esquema 5)



Esquema 5

- 35 Los restos en las fórmulas (III), (VIII) y (IX) tienen según la invención los siguientes significados:

- R^1 se selecciona de grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , arilo C_{6-8} , aril- C_{7-19} -alquilo o alquil- C_{7-19} -arilo que, en cada caso, pueden estar sustituidos con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por $-R'$, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-SiR'_3$, $-COOR'$, $-(C=O)R'$, $-CN$ y $-CONR'_2$, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} ;
- 40 R^8 y R^9 se seleccionan, independientemente entre sí, de hidrógeno, grupos alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , alquenilo C_{2-12} , alquinilo C_{2-12} , arilo C_{6-8} , aril- C_{7-19} -alquilo o alquil- C_{7-19} -arilo que, en cada caso, pueden estar sustituidos con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por $-R'$, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NR'_2$, $-SiR'_3$, $-COOR'$, $-(C=O)R'$, $-CN$ y $-CONR'_2$, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-12} , y R^8 y R^9 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros que, dado el caso, puede contener uno o dos heteroátomos más seleccionados de O, S y un grupo SO_2 y que puede estar sustituido con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por $-R'$, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, -
- 45

NR₂, -SiR'₃, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'₂, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂.

Los restos en las fórmulas (III), (VIII) y (IX) tienen según la invención los siguientes significados preferentes:

R¹ es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo;

R⁸ se selecciona de H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, fenilo, toliilo, ciclohexilo;

5 R⁹ se selecciona de H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, fenilo, toliilo, ciclohexilo.

Como alternativa, R⁸ y R⁹ pueden formar conjuntamente con el átomo de C al que están unidos un anillo de 5 o 6 miembros.

Los restos en las fórmulas (III), (VIII) y (IX) tienen según la invención los siguientes significados especialmente preferentes:

10 R¹ es metilo;

R⁸ se selecciona de H, metilo, terc-butilo, fenilo;

R⁹ se selecciona de H, metilo, terc-butilo, fenilo.

15 Según la invención se usan preferentemente cetonas de fórmula (IX) que se seleccionan del grupo constituido por acetona, benzofenona, pinacolona, ciclohexanona, benzaldehído, usándose con especial preferencia acetona y benzaldehído.

Otra ventaja del procedimiento según la invención es el hecho de que para preparar las N-metilhidrazonas de fórmula (III) puedan usarse soluciones de metilhidracina acuosas y no deba utilizarse obligatoriamente la metilhidracina concentrada explosiva también usada como combustible para cohetes.

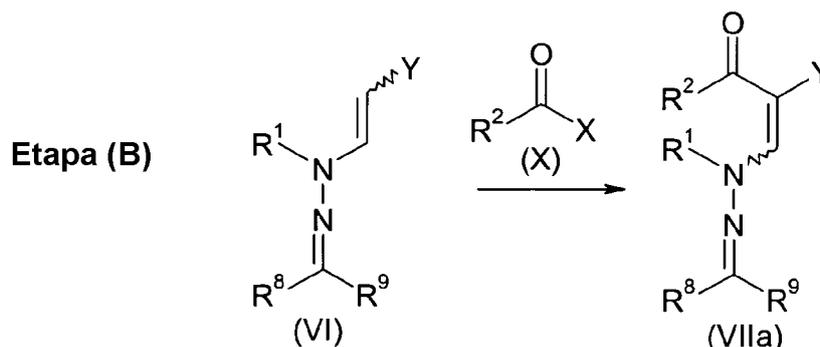
20 En dos otras formas de realización del presente procedimiento que se producen por la combinación de las etapas de reacción (B) y (D) o (C) y (D) se acilan (Etapa (B)) o se iminoalquilan (Etapa (C)) derivados de ácido acrílico de fórmula (VI) y por último se ciclan (Etapa D) para dar los derivados de ácido 3-haloalquil-pirazol-4-carboxílico de fórmula (I).

Etapa (B): Acilación

25 En una forma de realización del procedimiento según la invención, las hidrazonas de ácido acrílico de fórmula (VI) se acilan con halogenuros de ácido haloalquilcarboxílico de fórmula (X) según el siguiente Esquema 6 para dar las hidrazonas de ácido 2-acilacrílico de fórmula (VIIa). En la fórmula (X), R² tiene los significados anteriores, X es un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl o Br, preferentemente de F y Cl, con especial preferencia F.

30 En relación con la presente invención se utiliza preferentemente un halogenuro de ácido haloalquilcarboxílico de fórmula (X) como agente acilante que se selecciona del grupo constituido por cloruro de ácido difluoroacético, anhídrido de ácido difluoroacético, fluoruro de ácido difluoroacético, cloruro de ácido trifluoroacético y fluoruro de ácido trifluoroacético.

35 Las hidrazonas de ácido acrílico de fórmula (VI) usadas en la Etapa (B) se seleccionan preferentemente del grupo constituido por (2E)-3-[1-metil-2-(propan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de etilo, (2Z)-3-[1-metil-2-(propan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de etilo, 3-[1-metil-2-(propan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de metilo, 3-[1-metil-2-(propan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de propilo, (2E)-3-[1-metil-2-(3,3-dimetilbutan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de etilo, 3-[1-metil-2-(3,3-dimetilbutan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de metilo, 3-[1-metil-2-(fenilmetiliden)hidracinil]prop-2-enoato de metilo, (2E)-3-[1-metil-2-(fenilmetiliden)hidracinil]prop-2-enonitrilos y 3-[1-etil-2-(propan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de metilo.



La acilación se realiza según la invención a temperaturas de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente a temperaturas de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$, con especial preferencia a -10 a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a presión normal.

El tiempo de reacción no es crítico y puede elegirse en un intervalo entre pocos minutos y varias horas en función del tamaño de preparación y la temperatura.

- 5 Según la invención se hace reaccionar 1 mol de la hidrazona de ácido acrílico de fórmula (VI) con 0,5 moles a 3 moles, preferentemente 1,2 moles a 1,5 moles, con especial preferencia con cantidades equimolares del halogenuro de ácido haloalquilcarboxílico de fórmula (X).

Preferentemente se dispone el derivado de ácido hidracinoacrílico de fórmula (VI) disuelto en disolvente y se añade el halogenuro de ácido haloalquilcarboxílico de fórmula (X). Sin embargo, también es posible el orden inverso.

- 10 La acilación se realiza preferentemente en presencia de una base. Se prefieren además bases orgánicas como trialquilaminas, alquilpiridinas, fosfacenos y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno (DBU); hidróxidos de metales alcalinos como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos de metales alcalinos (Na_2CO_3 , K_2CO_3) y alcoholatos como, por ejemplo, NaOMe, NaOEt, NaOt-Bu, KOt-Bu.

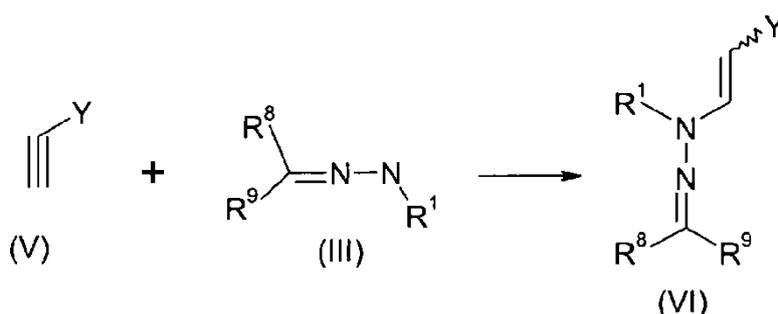
- 15 Disolventes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos como, por ejemplo, éter de petróleo, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina, e hidrocarburos halogenados como, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano, éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil-terc-butílico, éter metil-terc-amílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, n- o iso-butironitrilo o benzonitrilo; cetonas como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona; amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida de ácido hexametilfosfórico; sulfóxidos como dimetilsulfóxido o sulfonas como sulfolano. Con especial preferencia se usan tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, de manera muy especialmente preferente tolueno o xileno.

- 25 Posibles productos intermedios que pueden producirse según la presente invención a partir de la etapa de reacción (B) son normalmente los derivados de ácido 2-acilhidracinoacrílico de fórmula (VIIa).

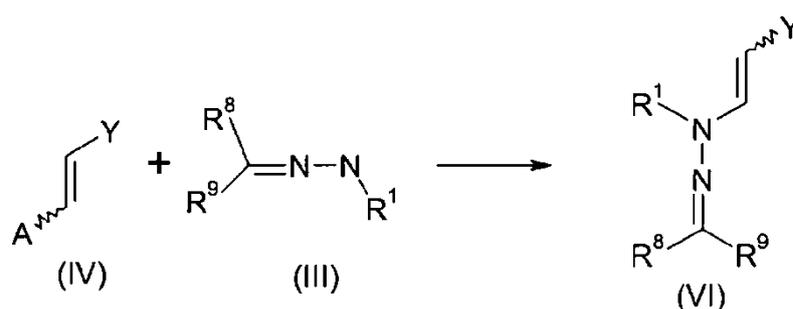
Los productos intermedios formados pueden utilizarse sin el procesamiento previo en la etapa de ciclación (Etapa D).

Como alternativa, los productos intermedios pueden aislarse mediante etapas de procesamiento adecuadas y dado el caso otra purificación y utilizarse en la ciclación (Etapa D) en un momento posterior.

- 30 Las hidrazonas de ácido acrílico de fórmula (VI) se han descrito previamente en la bibliografía (véase Chem. Ber. 1975, 108 (7), 2161-2170; Bulletin de la Societe Chimique de France (1976), (1-2, Pt. 2), 260-4; y pueden prepararse según los siguientes Esquemas 7 u 8.

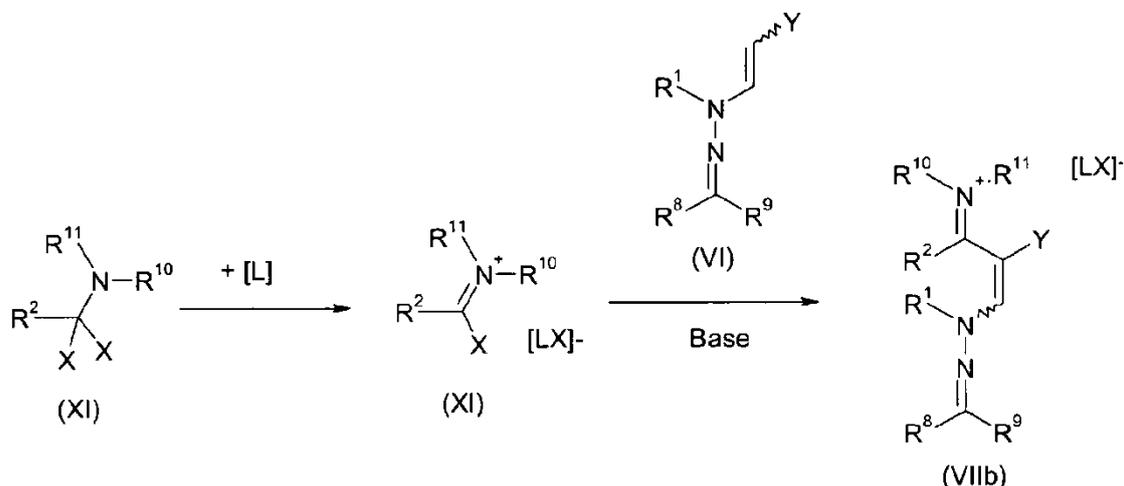


Esquema 7



Esquema 8**Etapas (C) Iminoalquilación**

En otra forma de realización del procedimiento según la invención, las hidrazonas de ácido acrílico de fórmula (VI) se iminoalquilan con por lo menos una α,α -dihaloamina de fórmula (XI) según el siguiente Esquema 9 para dar las sales de hidracinoaminio de fórmula (VIIb). En la fórmula (XI) X y R² tienen los significados anteriores.

**Esquema 9**

En el Esquema 9 [L] es un ácido de Lewis.

En relación con la presente invención, como agentes de iminoalquilación de fórmula (XI) pueden utilizarse 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina, 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dietilamina, 1,1,2-trifluoro-2-(trifluorometil)etil-N,N-dimetilamina, 1,1,2-trifluoro-2-(trifluorometil)etil-N,N-dietilamina (reactivo de Ishikawa), 1,1,2-trifluoro-2-cloro-etil-N,N-dimetilamina y 1,1,2-trifluoro-2-cloro-etil-N,N-dietilamina (reactivo de Yarovenko). A este respecto se prefieren 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina y 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dietilamina y se prefiere especialmente 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina.

Las hidrazonas de ácido acrílico de fórmula (VI) usadas en la Etapa (C) se seleccionan preferentemente del grupo constituido por (2E)-3-[1-metil-2-(propan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de etilo, (2Z)-3-[1-metil-2-(propan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de etilo, 3-[1-metil-2-(propan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de metilo, 3-[1-metil-2-(propan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de propilo, (2E)-3-[1-metil-2-(3,3-dimetilbutan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de etilo, 3-[1-metil-2-(3,3-dimetilbutan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de metilo, 3-[1-metil-2-(fenilmetiliden)hidracinil]prop-2-enoato de metilo, (2E)-3-[1-metil-2-(fenilmetiliden)hidracinil]prop-2-enonitrilo y 3-[1-etil-2-(propan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de metilo.

En una forma de realización preferente del procedimiento según la invención, la α,α -dihaloamina se hace reaccionar primero con ácido de Lewis [L] como, por ejemplo, BF₃, AlCl₃, SbCl₅, SbF₅, ZnCl₂, PF₅ y luego se añade la mezcla de éster de ácido hidracinoacrílico de fórmula (VI) y una base, en sustancia o disuelta en un disolvente adecuado.

Se prefieren bases orgánicas como trialkilaminas, alquilpiridinas, fosfacenos y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno (DBU), hidróxidos de metales alcalinos como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos de metales alcalinos (Na₂CO₃, K₂CO₃) y alcoholatos como, por ejemplo, NaOMe, NaOEt, NaOt-Bu, KOt-Bu.

La reacción de las α,α -dihaloaminas de fórmula (XI) con las hidrazonas de ácido acrílico de fórmula (VI) se realiza normalmente a temperaturas de -50 a 70 °C, preferentemente de -20 a 60 °C, con especial preferencia de -10 a 50 °C.

La reacción puede realizarse a presión reducida, a presión normal o alta presión, preferentemente a presión normal.

La reacción puede realizarse en sustancia o en un disolvente. Preferentemente, la reacción se realiza en un disolvente. Disolventes adecuados se seleccionan, por ejemplo, del grupo constituido por hidrocarburos alifáticos y aromáticos como, por ejemplo, n-hexano, benceno o tolueno que pueden estar sustituidos con átomos de flúor o cloro como cloruro de metileno, dicloroetano, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobenceno; éteres como, por ejemplo, éter dietílico, éter difenílico, éter metil-terc-butílico, éter isopropilético, dioxano, diglima, dimetilglicol, dimetoxietano (DME) o THF; nitrilos como metilnitrilo, butilnitrilo o fenilnitrilo; amidas como dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP) o mezclas de tales disolventes, prefiriéndose especialmente acetonitrilo, diclorometano, THF, DME y acetatos de etilo.

La base y la hidrazona de ácido acrílico de fórmula (VI) se utilizan preferentemente en cantidades equimolares referidas a las α,α -dihaloaminas de fórmula (XI). La base también puede utilizarse en exceso. La relación de base : derivado de ácido hidracinoacrilico se encuentra según la invención entre 1,5:1 y 0,9:1, preferentemente entre 1,4:1 y 0,95:1, con especial preferencia entre 1,3:1 y 1,05:1.

- 5 Debido a la sensibilidad a la hidrólisis de las α,α -dihaloaminas, la reacción debe realizarse en aparatos libres de agua en atmósfera de gas inerte.

Posibles productos intermedios que pueden producirse según la presente invención a partir de la etapa de reacción (C) son normalmente las sales de hidracinoaminio de fórmula (VIIb).

Los productos intermedios formados pueden utilizarse sin procesamiento previo en la etapa de ciclación (Etapa D).

- 10 Como alternativa, los productos intermedios pueden aislarse mediante etapas de procesamiento adecuadas y dado el caso otra purificación y utilizarse en la ciclación (Etapa D) en un momento posterior.

Etapa (D): Ciclación

- 15 La ciclación de los productos intermedios que pueden obtenerse a partir de las etapas (A), (B) o (C) se realiza según la invención a temperaturas de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+150\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente a temperaturas de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$, con especial preferencia a -10 a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a presión normal.

El tiempo de reacción no es crítico y puede elegirse en un intervalo mayor en función del tamaño de la preparación.

Según la invención, el cierre de anillo para dar el pirazol se realiza en presencia de un ácido. A este respecto se escinde el compuesto de carbonilo $\text{R}^8\text{R}^9\text{C}=\text{O}$. Los compuestos de carbonilo pueden separarse y usarse de nuevo para la preparación de hidrazonas de fórmula (III).

- 20 Normalmente, la Etapa (D) se realiza después de las Etapas (A), (B) o (C) sin cambio de disolvente.

Idealmente, todas las etapas de reacción del procedimiento según la invención se realizan en el mismo disolvente.

- 25 Disolventes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos como, por ejemplo, éter de petróleo, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina, e hidrocarburos halogenados como, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano, éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil-terc-butílico, éter metil-terc-amílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, n- o iso-butironitrilo o benzonitrilo; cetonas como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona; amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida de ácido hexametilfosfórico, sulfóxidos como dimetilsulfóxido o sulfonas como sulfolano; alcoholes, como metanol, etanol, n-o iso-propanol, butanol. Con especial preferencia se usan tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, etanol, de manera muy especialmente preferente etanol, tolueno, xileno y agua.
- 30

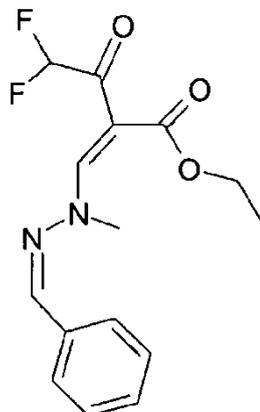
Los ácidos adecuados se seleccionan del grupo constituido por HCl, H_2SO_4 , CF_3COOH , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, CH_3COOH , se prefieren especialmente HCl y H_2SO_4 .

- 35 Después de terminar la reacción, por ejemplo, el disolvente se elimina y el producto se aísla mediante filtración o inicialmente se extrae con agua, la fase orgánica se separa y el disolvente se elimina mediante destilación.

El procedimiento según la invención se describirá más detalladamente en los siguientes ejemplos. Sin embargo, los ejemplos no deben interpretarse de forma limitante.

Ejemplos de preparación

- 40 **Ejemplo 1: 4,4-difluoro-2-[[1-metil-2-(fenilmetiliden)hidracino]metiliden]-3-oxobutanoato de etilo**

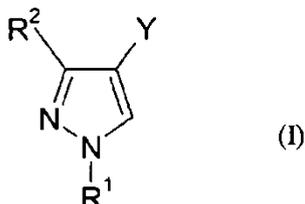


5 Se disponen 6,2 g de 2-metil-1-fenilhidrazona y 9,3 g de éster etílico de ácido 2-(difluoroacetil)-3-(dimetilamino)-acrílico en 100 ml de tolueno y se mezclan con 5,7 g de hidrogenosulfato de potasio. A continuación, la mezcla de reacción se calienta hasta 35 - 40 °C y se agita 8 h a la misma temperatura. Después de separar las sales, el disolvente se elimina al vacío. Se obtiene 4,4-difluoro-2-[[1-metil-2-(fenilmetiliden)hidracino]metiliden]-3-oxobutanoato de etilo como sólido (rendimiento del 91 %). La relación isomérica asciende según RMN al 53 / 39 %.

RMN de ^1H (278 K, CDCl_3): δ = 1,08 (t, 3H); 1,23 (t, 3H); 3,44 (s, 3H); 3,52 (s, 3H); 4,14 (m, 2H); 6,0 (t, 1H); 6,37 (t, 1H); 7,4 - 7,98 (m, 7H) ppm.

REIVINDICACIONES

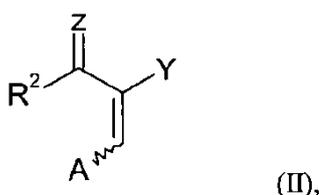
1. Procedimiento para preparar derivados del ácido 1-alkil-3-haloalkil-pirazol-4-carboxílico de fórmula (I)



en la que

- 5 R¹ se selecciona de grupos alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₈, aril-C₇₋₁₉-alquilo o alquil-C₇₋₁₉-arilo que, en cada caso, pueden estar sustituidos con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por -R', -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'₂, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂;
- 10 R² se selecciona de grupos alquilo C₁₋₄ que pueden estar sustituidos con uno, dos o tres átomos de halógeno seleccionados de F, Cl y Br o un grupo CF₃;
- Y se selecciona del grupo constituido por (C=O)OR³, CN y (C=O)NR⁴R⁵, seleccionándose R³, R⁴ y R⁵, independientemente entre sí, de grupos alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₈, aril-C₇₋₁₉-alquilo o alquil-C₇₋₁₉-arilo que, en cada caso, pueden estar sustituidos con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por -R', -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'₂, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, y R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros que, dado el caso, puede contener uno o dos heteroátomos más seleccionados de O, S y un grupo SO₂ y que puede estar sustituido con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por -R', -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'₂, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂; que comprenden por lo menos una de las secuencias de reacción que están compuestas por las siguientes etapas (A) y (D), (B) y (D) o (C) y (D):
- 20

(A) Reacción de un derivado de ácido acrílico 2-acilado o 2-iminoalquilado de fórmula (II)

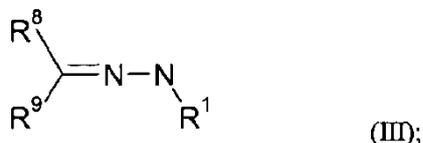


en la que

- 25 Z se selecciona de O, S y N⁺R¹⁰R¹¹, seleccionándose R¹⁰ y R¹¹, independientemente entre sí, de grupos alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₈, aril-C₇₋₁₉-alquilo o alquil-C₇₋₁₉-arilo que, en cada caso, pueden estar sustituidos con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por -R', -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'₂, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, y R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros que, dado el caso, puede contener uno o dos heteroátomos más seleccionados de O, S y un grupo SO₂ y que puede estar sustituido con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por -R', -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'₂, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂;
- 30 A es un grupo saliente NR¹²R¹³, seleccionándose R¹² y R¹³, independientemente entre sí, de grupos alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₈, aril-C₇₋₁₉-alquilo o alquil-C₇₋₁₉-arilo que, en cada caso, pueden estar sustituidos con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por -R', -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'₂, siendo R' hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂, y R¹² y R¹³ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros que, dado el caso, puede contener uno o dos heteroátomos más seleccionados de O, S y un grupo SO₂ y que puede estar sustituido con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por -R', -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'₂, siendo R'
- 40

hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂;

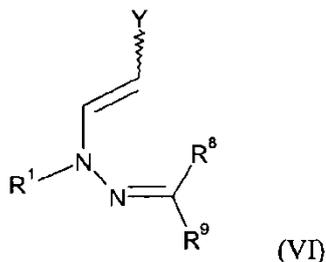
con una N-alquil-hidrazona de fórmula (III)



en la que

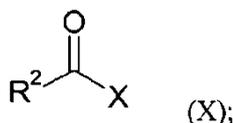
5 R⁸ y R⁹ se seleccionan, independientemente entre sí, de H, grupos alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈,
 alqueno C₂₋₁₂, alquino C₂₋₁₂, arilo C₆₋₈, aril-C₇₋₁₉-alquilo o alquil-C₇₋₁₉-arilo que, en cada caso,
 pueden estar sustituidos con uno o varios grupos que se seleccionan del grupo constituido por -R', -
 10 X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'₂, siendo R' hidrógeno o un grupo
 alquilo C₁₋₁₂, y R⁸ y R⁹ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo de
 5 a 6 miembros que, dado el caso, puede contener uno o dos heteroátomos más seleccionados de
 O, S y un grupo SO₂ y que puede estar sustituido con uno o varios grupos que se seleccionan del
 grupo constituido por -R', -X, -OR', -SR', -NR'₂, -SiR'₃, -COOR', -(C=O)R', -CN y -CONR'₂, siendo R'
 hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₁₂;

(B) Acilación de una hidrazona de ácido acrílico de fórmula (VI);

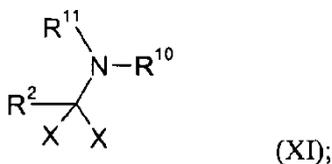


15

con un halogenuro de acilo de fórmula (X), seleccionándose X de F, Cl, Br o I,



(C) Iminoalquilación de una hidrazona de ácido acrílico de la fórmula (VI) anterior con una α,α-dihaloamina de
 fórmula (XI), seleccionándose X de F, Cl, Br o I,



20

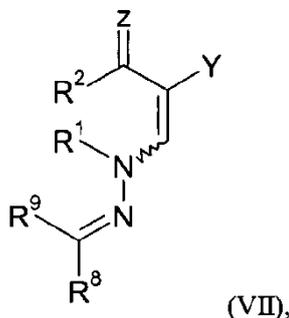
(D) Ciclación de los productos intermedios obtenidos en las etapas (A), (B) o (C) para dar el derivado de ácido
 3-haloalquil-pirazol-4-carboxílico de fórmula (I).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** los restos en las fórmulas (III), (VIII) y (IX) tienen
 los siguientes significados:

25 R¹ es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo;
 R⁸ se selecciona de H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, fenilo, toliilo,
 ciclohexilo;
 R⁹ se selecciona de H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, fenilo, toliilo,
 ciclohexilo,

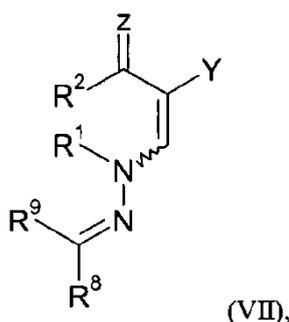
30 pudiendo formar R⁸ y R⁹ conjuntamente con el átomo de C al que están unidos un anillo de 5 o 6 miembros.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** como producto intermedio de las etapas (A), (B) o (C) se forma un derivado de ácido hidracinoacrílico 2-acilado o 2-iminoalquilado de fórmula (VII)



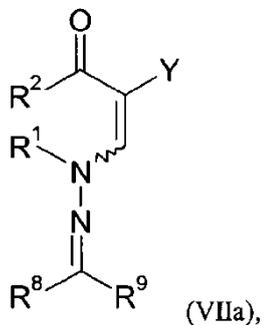
en la que los restos R^1 , R^2 , R^8 , R^9 , Y y Z tienen los significados previamente descritos.

- 5 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la secuencia de reacción está compuesta por las etapas (A) y (D).
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la secuencia de reacción está compuesta por las etapas (B) y (D).
- 10 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la secuencia de reacción está compuesta por las etapas (C) y (D).
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3 o 5, **caracterizado porque** el halogenuro de acilo de fórmula (X) en la etapa (B) se selecciona del grupo constituido por fluoruro de ácido difluoroacético o cloruro de ácido difluoroacético.
- 15 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3 o 6, **caracterizado porque** la α,α -dihaloamina de fórmula (XI) en la etapa (C) es 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-di-metilamina.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** el derivado de ácido acrílico 2-acilado o 2-iminoalquilado de fórmula (II) se selecciona del grupo constituido por cloruro de N-1-(trifluorometil)-3-(dimetilamino)-2-(etoxicarbonil)-prop-2-en-1-iliden]-N-metilmetanaminio, tetrafluoroborato de N-1-(difluorometil)-3-(dimetilamino)-2-(etoxicarbonil)prop-2-en-1-iliden]-N-metilmetanaminio y cloruro de N-[3-(dimetilamino)-2-(etoxicarbonil)-1-(1,1,2,2-tetrafluoroetil)prop-2-en-1-iliden]-N-metilmetanaminio.
- 20 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4 o 9, **caracterizado porque** la N-alquil-hidrazona de fórmula (III) se selecciona del grupo constituido por 1-metil-2-(1-metiletiliden)hidracina, 1-metil-2-(1-feniletiliden)hidracina, 1-metil-2-(1,2,2-trimetilpropiliden)hidracina, 1-metil-2-(1-metilpropiliden)hidracina, 1-ciclohexiliden-2-metilhidracina, 1-metil-2-(fenilmetiliden)hidracina, 1-(difenilmetiliden)-2-metilhidracina, 2-[[dimetilamino)metiliden]-4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo.
- 25 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3 o 5 a 8, **caracterizado porque** la hidrazona de ácido acrílico de fórmula (VI) en las etapas (B) y (C) se selecciona del grupo constituido por (2E)-3-[1-metil-2-(propan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de etilo, (2Z)-3-[1-metil-2-(propan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de etilo, 3-[1-metil-2-(propan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de metilo, 3-[1-metil-2-(propan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de propilo, (2E)-3-[1-metil-2-(3,3-dimetilbutan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de etilo, 3-[1-metil-2-(3,3-dimetilbutan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de metilo, 3-[1-metil-2-(fenilmetiliden)-hidracinil]prop-2-enoato de metilo, (2E)-3-[1-metil-2-(fenilmetiliden)hidracinil]prop-2-enonitrilo y 3-[1-etil-2-(propan-2-iliden)hidracinil]prop-2-enoato de metilo.
- 30 12. Hidrazona de ácido acrílico 2-acilada o 2-iminoalquilada de fórmula (VII)



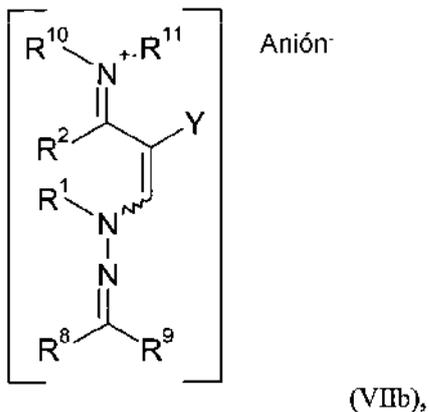
en la que los restos R^1 , R^2 , R^8 , R^9 , Y y Z tienen los significados previamente descritos.

13. 2-Acilacrilhidrazona de fórmula (VIIa)



en la que los restos R^1 , R^2 , R^8 , R^9 e Y tienen los significados previamente descritos.

5 14. Sales de fórmula (VIIb)



en la que los restos R^1 a R^8 e Y tienen los significados previamente descritos y el anión se selecciona del grupo constituido por Cl^- , BF_4^- , PF_6^- , SbF_6^- y $AlCl_4^-$.