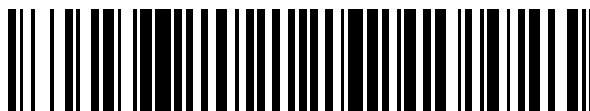


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 602 003**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2010 PCT/EP2010/060882**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.02.2011 WO11012618**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2010 E 10737321 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2459539**

54 Título: **Procedimientos relacionados con la alquilación de pirazoles**

30 Prioridad:

**28.07.2009 US 229004 P**  
**06.07.2010 US 361575 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.02.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WANG, LINHUA;**  
**SHETH, RITESH, BHARAT y**  
**FUERST, MAREN**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 602 003 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

Procedimientos relacionados con la alquilación de pirazoles

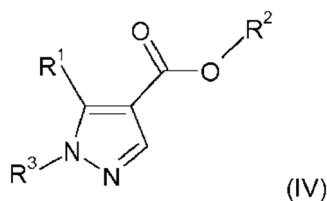
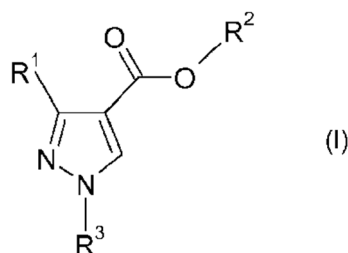
El presente invento se refiere a la alquilación en N de pirazoles sustituidos. En particular, el invento se refiere a la isomerización de pirazoles sustituidos alquilados en N y a la preparación de unos selectos isómeros de pirazoles sustituidos alquilados en N

Los fungicidas destinados a su uso en la protección de plantas cultivadas se producen a una escala muy grande, p.ej. de miles de toneladas por año. Dada la escala en la que se producen los fungicidas, cualquier mejora en el procedimiento de producción puede representar importantes ahorros de costos.

Los pirazoles sustituidos alquilados en N, por ejemplo el 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE), son unos valiosos compuestos intermedios en la preparación de un cierto número de fungicidas, incluyendo Sedaxane, Isopirazam y otros. En el DFPE solamente está alquilado uno de los átomos de nitrógeno del anillo de pirazol.

De acuerdo con el documento de solicitud de patente internacional WO 2006/045504, la alquilación en N regioselectiva de pirazoles sustituidos se puede conseguir haciendo reaccionar los pirazoles correspondientemente sustituidos con unos fosfatos de trialquilo o trialquifosfonatos. Sin embargo, sería deseable aumentar el rendimiento del isómero no iso con el fin de reducir los costos y la pérdida en la producción comercial. Sorprendentemente, los autores del presente invento hemos encontrado que el isómero iso puede ser convertido rápidamente en el isómero no iso por uso de un ácido.

Correspondientemente, en un primer aspecto, el invento proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I en una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I y un compuesto de fórmula IV.

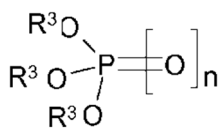


en las que R<sup>1</sup> es un halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

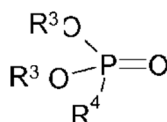
R<sup>2</sup> es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

y  
R<sup>3</sup> es metilo o etilo;

que comprende hacer reaccionar la mezcla con un compuesto de fórmula III o IIIA:



(III)



(IIIA)

en la que n es 0 o 1;

R<sup>3</sup> es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula I;

R<sup>4</sup> es hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

en la presencia de un ácido.

Al compuesto de fórmula IV se hace referencia en el presente contexto como el isómero "iso" con respecto a los compuestos de fórmula I

5 Los grupos alquilo que aparecen en las anteriores definiciones de sustituyentes puede ser de cadena lineal o ramificados y son, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o terc-butilo, preferiblemente metilo o etilo. El halógeno es generalmente flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor. Los grupos halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> se derivan de los grupos alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> mencionados y son preferiblemente, difluorometilo o trifluorometilo.

10 Un arilo se refiere a unos sistemas anulares de hidrocarburos aromáticos, que pueden ser de un único anillo o de anillos múltiples que están condensados conjuntamente o enlazados por enlaces covalentes. Ejemplos de grupos arilo son fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, antraceno, fenantreno y bifenilo.

15 El heteroarilo se refiere a unos sistemas anulares aromáticos que comprenden unos sistemas mono-, bi- o tricíclicos en los que por lo menos un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre está presente como un miembro de anillos. Ejemplos de ellos son furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo y naftiridinilo.

20 R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup>, por ejemplo, pueden ser un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido. Esto significa que los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden llevar o no llevar uno o más sustituyentes idénticos o diferentes. Normalmente, están presentes al mismo tiempo no más de tres sustituyentes. Unos ejemplos de los sustituyentes son: halógeno, alquilo, halo-alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, halo-alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, halo-alquinilo, alcoxi, halo-alcoxi, cicloalcoxi, alquenilo, halo-alquenilo, alquinilo, halo-alquinilo, alquiltio, halo-alquiltio, cicloalquiltio, alqueniltio, alquiniltio, alquilcarbonilo, halo-alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alcoxialquilo, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilamino y dialquilamino.

30 Unos sustituyentes opcionales preferidos son alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquil de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, halo-alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, ciclo de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, halo-alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, halo-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalcoxi de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, halo-alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, halo-alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquiltio de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquiltio de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alqueniltio de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquiniltio de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo, halo-alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo, cicloalquil de C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo, alquenil de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo, alquinil de C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-carbonilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-amino y di-alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-amino..

35 Unos sustituyentes opcionales más preferidos son alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquil de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, ciclo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalcoxi de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquinilo de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquiltio de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquiltio de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniltio de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquiniltio de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, halo-alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, cicloalquil de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-carbonilo, alquenil de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, alquinil de C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-carbonilo, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino y di-alquil de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-amino..

40 Unos sustituyentes opcionalmente más preferidos son alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro y amino.

45 Unos ejemplos típicos de arilo opcionalmente sustituido incluyen 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3-dibromofenilo, 2,4-dibromofenilo, 2,5-dibromofenilo, 2,6-dibromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3,5-dibromofenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2,3-dicianofenilo, 2,4-dicianofenilo, 2,5-dicianofenilo, 2,6-dicianofenilo, 3,4-dicianofenilo, 3,5-dicianofenilo, 2,3-bis(trifluorometil)fenilo, 2,4-bis(trifluorometil)fenilo, 2,5-bis(trifluorometil)fenilo, 2,6-bis(trifluorometil)fenilo, 3,4-bis(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 2,3-bis(trifluorometoxi)fenilo, 2,4-bis(trifluorometoxi)fenilo, 2,5-bis(trifluorometoxi)fenilo, 2,6-bis(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-bis(trifluorometoxi)fenilo, 3,5-bis(trifluorometoxi)fenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-5-metilfenilo, 2-cloro-5-metoxifenilo, 5-fluoro-2-metilfenilo, 5-cloro-2-metilfenilo, 5-metoxi-2-metilfenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo y 2-metoxi-5-metilfenilo.

Ejemplos típicos de heteroarilo opcionalmente sustituido incluyen 5-metil-3-trifluorometil-pirazol-1-ilo, 3-metil-5-trifluorometil-pirazol-1-ilo, 3,5-bis-trifluorometil-pirazol-1-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 5-etil-3-trifluorometil-pirazol-1-ilo, 5-metil-3-trifluorometoxi-pirazol-1-ilo, 2-metil-4-trifluorometil-imidazol-1-ilo, 4-metil-2-trifluorometil-imidazol-1-ilo, 2,4-bis-trifluorometil-imidazol-1-ilo, 2,4-dimetil-imidazol-1-ilo, 2-etil-4-trifluorometil-imidazol-1-ilo, 2-metil-4-trifluorometoxi-imidazol-1-ilo, 5-metil-3-trifluorometil[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-metil-5-trifluorometil[1,2,4]triazol-1-ilo, 3,5-bis-trifluorometil[1,2,4]triazol-1-ilo, 3,5-dimetil[1,2,4]triazol-1-ilo, 5-etil-3-trifluorometil[1,2,4]triazol-1-ilo y 5-metil-3-trifluorometoxi[1,2,4]triazol-1-ilo.

5

Un cicloalquilo, por sí sólo o como parte de otro sustituyente es, dependiendo del número de átomos de carbono mencionados, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

10 Un alcoxi, por sí sólo o como parte de otro sustituyente es, dependiendo del número de átomos de carbono mencionados, por ejemplo, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, n-butoxi, 2-n-butoxi o 2-terc.-butoxi.

Un alqueno, por sí sólo o como parte de otro sustituyente es, dependiendo del número de átomos de carbono mencionados, por ejemplo, etenilo, alilo, propen-1-ilo, buten-2-ilo, buten-3-ilo, penten-1-ilo, penten-3-ilo, hexen-1-ilo o 4-metil-penten-3-ilo.

15 Un alquino, por sí sólo o como parte de otro sustituyente es, dependiendo del número de átomos de carbono mencionados, por ejemplo, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, 1-metil-2-butinilo, hexin-1-ilo o 1-etil-2-butinilo.

Preferiblemente, n es 1.

Preferiblemente, R<sup>1</sup> es difluorometilo o trifluorometilo;

20 Preferiblemente, R<sup>2</sup> es un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo o un fenil-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en donde el alquilo, el fenilo y el fenilalquilo están sustituidos, cada uno de ellos opcionalmente, con uno o más, p.ej. de 1 a 3, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro y amino. Más preferiblemente, R<sup>2</sup> es un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o un halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un fenilo o un bencilo, en donde el fenilo y el bencilo están sustituidos, cada uno de ellos opcionalmente, con halógeno, p.ej. con 1 a 3 átomos de halógeno. Más preferiblemente, R<sup>2</sup> es un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Incluso más preferiblemente, R<sup>2</sup> es un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. De manera sumamente preferible, R<sup>2</sup> es metilo o etilo.

25

Preferiblemente, R<sup>3</sup> es metilo.

30 Preferiblemente, R<sup>4</sup> es hidrógeno, un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo o un fenil-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, en donde el alquilo, el fenilo y el fenilalquilo están sustituidos, cada uno de ellos opcionalmente, con uno o más, p.ej. de 1 a 3, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro y amino. Más preferiblemente, R<sup>4</sup> es hidrógeno, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, fenilo o bencilo, en donde el fenilo y el bencilo están sustituidos, cada uno de ellos opcionalmente, con halógeno. Más preferiblemente, R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. De manera sumamente preferible, R<sup>4</sup> es hidrógeno, metilo o etilo.

35 Los procedimientos de acuerdo con el invento son apropiados preferiblemente para la preparación de compuestos de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es difluorometilo o trifluorometilo; R<sup>2</sup> es un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> p.ej. etilo; R<sup>3</sup> es metilo; y R<sup>4</sup> es hidrogeno o un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, p.ej. metilo o etilo.

Los procedimientos de acuerdo con el invento son especialmente apropiados para la preparación de compuestos de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es difluorometilo.

40 Los procedimientos de acuerdo con el invento son muy especialmente apropiados para la preparación de compuestos de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es difluorometilo, R<sup>2</sup> es etilo, R<sup>3</sup> es metilo y R<sup>4</sup> es hidrogeno o un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Los procedimientos de acuerdo con el invento son también muy especialmente apropiados para la preparación de compuestos de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es etilo, R<sup>3</sup> es metilo; y R<sup>4</sup> es hidrogeno o un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

45 En unos procedimientos preferidos, el proceso utiliza un compuesto de fórmula III en la que n es 1. En unos procedimientos especialmente preferidos, n es 1 y R<sup>3</sup> es metilo.

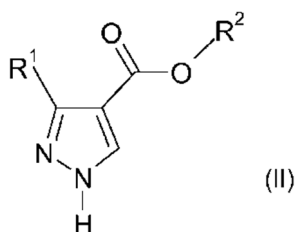
En cualquier aspecto del invento, preferiblemente el compuesto de fórmula III o IIIA es el metil fosfonato de dimetilo, el fosfito de trimetilo, el fosfato de trimetilo o el fosfato de dimetilo, más preferiblemente e I fosfato de trimetilo.

Por ejemplo, en el presente contexto se describe un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I que comprende isomerizar un compuesto de fórmula IV usando un compuesto de fórmula III o IIIA y un ácido.

5 El ácido puede ser un ácido exógeno. Por ejemplo, el ácido puede ser uno que se añade a la reacción, p.ej. al contrario que cualquier ácido que pueda haberse formado in situ por las reacciones del invento o por cualquier otra reacción. Por ejemplo, el ácido puede no ser un ácido formado in situ por una etapa de reacción precedente en la que el residuo de pirazol es alquilado. En otra forma de realización, el ácido es uno que no se ha formado in situ a partir de un compuesto de fórmula III o IIIA; p.ej. no es un ácido formado a partir de una etapa de reacción precedente en la que el residuo de pirazol (p.ej. un compuesto de fórmula II) es alquilado por un compuesto de fórmula III o IIIA. Generalmente, el ácido puede ser un ácido exógeno y/o un ácido que no se ha formado in situ a partir de un compuesto de fórmula III o IIIA con referencia a cualquier aspecto del invento.

15 El compuesto de fórmula IV se puede proporcionar como una mezcla que comprende el compuesto de fórmula IV y el compuesto de fórmula I. Por ejemplo, unos compuestos de fórmula IV se pueden producir alquilando en N el correspondiente pirazol. Esto generalmente dará como resultado una mezcla de compuestos de fórmula IV y de fórmula I. De acuerdo con el invento, la proporción del compuesto de fórmula I en la mezcla puede ser mejorada, p.ej. aumentada, por la adición de un ácido. Por lo tanto, el presente invento proporciona un procedimiento para aumentar la proporción del compuesto de fórmula I en una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I y un compuesto de fórmula IV.

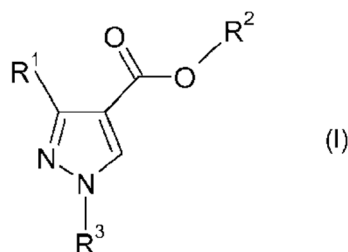
El compuesto de fórmula IV puede ser proporcionado como una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I y un compuesto de fórmula IV, y en donde dicha mezcla se prepara alquilando en N un compuesto de fórmula II:



20 en la que  $R^1$  y  $R^2$  son como se han definido para el compuesto de fórmula I; p.ej. produciendo de esta manera una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I y un compuesto de fórmula IV. La mezcla se puede hacer reaccionar luego con un compuesto de fórmula III o IIIA en la presencia de un ácido.

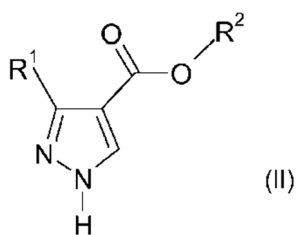
25 Puede ser ventajoso en algunos casos alquilar en N el correspondiente pirazol sustituido e isomerizar cualquier compuesto de fórmula IV que se haya producido a partir de la alquilación sustancialmente al mismo tiempo, p.ej. simultáneamente. Esto se puede realizar en una etapa.

Correspondientemente, en un aspecto adicional, el invento proporciona un procedimiento, p.ej. un procedimiento regioselectivo, para la preparación de un compuesto de fórmula I:



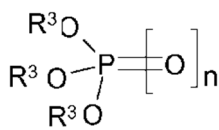
30 en la que  $R^1$  es un halo-alquilo de  $C_1-C_4$ ;  
 $R^2$  es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;  
 $R^3$  es metilo o etilo;

35 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:

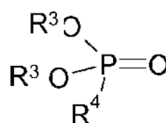


en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido para el compuesto de fórmula I;

con un compuesto de fórmula III o IIIA:



(III)



(IIIA)

5 en la que n es 0 o 1;

R<sup>3</sup> es como se ha definido para el compuesto de fórmula I; y

R<sup>4</sup> es hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo

opcionalmente sustituido;

10 en la presencia de un ácido, p.ej. un ácido exógeno y/o un ácido que es distinto de uno que se ha formado in situ a

partir de un compuesto de fórmula III o IIIA.

Las definiciones preferidas de n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son las mismas que se han dado anteriormente. De manera

sumamente preferible R<sup>1</sup> es difluorometilo, R<sup>2</sup> es un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> p.ej. etilo y R<sup>3</sup> es metilo.

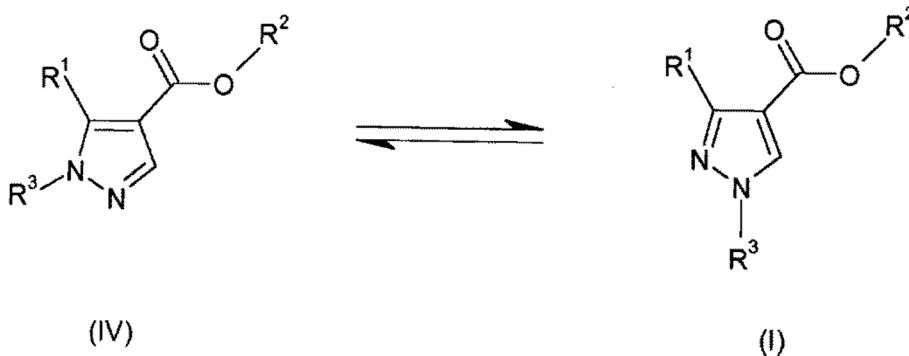
15 Sin estar vinculado a ninguna teoría, se piensa que el ácido actúa como un catalizador para interconvertir el

compuesto el compuesto de fórmula I y el compuesto de fórmula IV, promoviendo de esta manera que las

Por añadidura, en el presente contexto se describe un procedimiento para interconvertir un compuesto de fórmula IV

y un compuesto de fórmula I de acuerdo con el Esquema I:

Esquema I



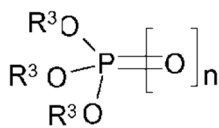
20 en la que R<sup>1</sup> es un halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente

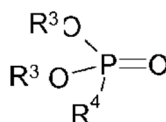
sustituido; y

R<sup>3</sup> es metilo o etilo;

25 usando un compuesto de fórmula III o IIIA:



(III)



(IIIA)

en la que n es 0 o 1; R<sup>3</sup> es como se ha definido para los compuestos de fórmulas I y IV; y R<sup>4</sup> es hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y un ácido como reaccionantes para la interconversión.

- 5 Unas definiciones preferidas de  $\eta$ , R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son las mismas que las que se han dado anteriormente. De manera sumamente preferible R<sup>1</sup> es difluorometilo, R<sup>2</sup> es un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> p.ej. etilo, R<sup>3</sup> es metilo, y R<sup>4</sup> es hidrógeno o un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10 Los autores del presente invento hemos encontrado que una amplia gama de ácidos catalizan la conversión de compuestos de fórmula IV en compuestos de fórmula I, incluyendo ácidos inorgánicos, ácidos de Bronsted y ácidos de Lewis. Preferiblemente, el ácido es un ácido de Bronsted. Unos ácidos apropiados incluyen unos ácidos orgánicos. Un ácido orgánico es, por ejemplo, un ácido que contiene un grupo carboxilo. En particular el ácido puede ser cualquier ácido capaz de actuar como un ácido de Bronsted y/o de Lewis en el seno de un disolvente orgánico polar o no polar. El ácido puede ser un ácido libre o estar fijado a un soporte sólido, p.ej. en una resina o un polímero. Sin estar vinculado a ninguna teoría, se cree que el ácido desarrolla una carga positiva sobre el átomo de oxígeno de un agente metilante basado en fósforo, haciendo de esta manera que el reactivo sea más electrófilo, lo cual a su vez cataliza el desplazamiento de las proporciones de los compuestos de fórmulas I y IV a un equilibrio termodinámico.

20 Ejemplos de ácidos apropiados incluyen ácidos sulfónicos, ácidos fosfóricos, ácidos fosfónicos, unos compuestos que contienen boro, p.ej. ácidos borónicos, boranos, unos haloboratos, sales de titanio IV, óxidos de silicio y óxidos de aluminio. Preferiblemente, el ácido se selecciona entre el conjunto que se compone de: MeSO<sub>3</sub>H, un ácido polifosfórico, p-tosil-OH, ácido ortofosfórico, BF<sub>3</sub>-DMS, BF<sub>3</sub>-THF, y Ti(O-isopropilo)<sub>4</sub>. El ácido puede estar sujeto a un soporte sólido, p.ej. una resina de intercambio de iones. Un ejemplo de ésta es la Amberlyst® 15 que es una resina de intercambio de iones con una funcionalidad de ácido sulfónico.

25 Más preferiblemente, el ácido es un ácido fosfórico, un ácido fosfónico o un ácido sulfónico, p.ej. un ácido polifosfórico o MeSO<sub>3</sub>H. Los ácidos polifosfóricos comprenden efectivamente dos o más unidades de ácido ortofosfórico y tienen una cadena principal con fósforo y oxígeno que se alternan. Una fórmula general para compuestos de ácidos polifosfóricos es HO(PO<sub>2</sub>OH)<sub>x</sub>H, en donde x es = el número de unidades fosfóricas en la molécula. Por ejemplo, x puede ser de 1 a 1.000, pero el invento no está limitado por el valor de x. Unos ácidos sulfónicos tales como MeSO<sub>3</sub>H son particularmente preferidos.

30 Con el fin de evitar dudas, el término ácido fosfórico incluye el ácido ortofosfórico (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) y unos ácidos polifosfóricos. El término ácido sulfónico se refiere a unos compuestos de la fórmula R-SO<sub>3</sub>H en la que R es un radical orgánico tal como un alquilo o fenilo.

35 La reacción de acuerdo con el invento se puede llevar a cabo en el seno de un disolvente inerte, preferiblemente, un disolvente inerte anhidro. Unos disolventes apropiados son, por ejemplo, xileno, mesitileno, terc.-butil benceno, clorobenceno, 1,2-dicloro-benceno, decalina, dibutil éter, dipentil éter, difenil éter y anisol. La reacción de acuerdo con el invento se lleva a cabo preferiblemente en estado puro, p.ej. sin ningún disolvente adicional.

40 Los autores del presente invento hemos encontrado que el hecho de aumentar la concentración de un ácido aumenta la velocidad con la que tiene lugar la interconversión, sin embargo, demasiada cantidad de un ácido puede dar como resultado un rendimiento reducido. Por ejemplo, el ácido puede estar presente en la reacción en unas proporciones de 0,1 % en peso a 20 % en peso, p.ej. de 0,5 % en peso a 10 % en peso, p.ej. de 1 % en peso a 6 % en peso. El ácido se puede usar de manera tal que él esté presente en la reacción en una concentración de por lo menos 0,1 % en peso, de por lo menos 0,5 % en peso, p.ej. de por lo menos 1 % en peso. El valor en % en peso es con respecto a la cantidad del compuesto de fórmula IV, o a la cantidad combinada de los compuestos de fórmulas IV y I cuando ambos están presentes.

45 Por ejemplo, el ácido se puede usar en una proporción de 0,01 % en moles a 0,5 % en moles, preferiblemente, de 0,02 % en moles a 0,1 % en moles comparada con la proporción molar del compuesto de fórmula IV, o las proporciones molares combinadas de los compuestos de fórmulas IV y I cuando ambos están presentes. La proporción del ácido puede ser de por lo menos 0,01 % en moles, preferiblemente de por lo menos 0,02 % en moles, y puede ser de 0,5 % en moles o menos, preferiblemente de 0,1 % en moles o menos comparada con la proporción molar del compuesto de fórmula IV, o las proporciones molares combinadas de los compuestos de fórmulas IV y I cuando ambos están presentes. El ácido se puede usar en una cantidad catalítica.

50 La temperatura de la reacción en la que el compuesto de fórmula IV es convertido en el compuesto de fórmula I se puede situar en una temperatura de p.ej. 50 a 250°C, p.ej. de 100 a 200°C, p.ej. de 140 a 180°C. Preferiblemente, la reacción se realiza a por lo menos 100°C, a por lo menos 120°C, a por lo menos 140°C o a por lo menos 160°C. Una

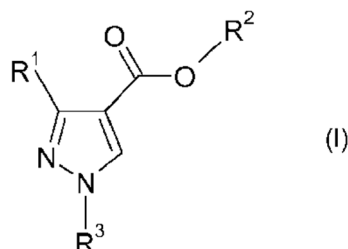
persona experta en la especialidad sería capaz de optimizar la reacción para encontrar la temperatura más apropiada.

5 En las reacciones de acuerdo con el invento, los compuestos de fórmula III o IIIA se usan p.ej. por lo menos en aproximadamente 0,01 % en moles en relación con la proporción molar del compuesto de fórmula IV, o las proporciones molares de los compuestos de fórmulas IV y I cuando ambos están presentes, hasta llegar a un exceso molar con relación a los compuestos de fórmulas I y IV, p.ej. hasta un exceso de 30 veces, p.ej. hasta un exceso de 10 veces.

10 Preferiblemente, el compuesto de fórmula III o IIIA se usa en menos que una proporción equimolar comparada con la proporción molar del compuesto de fórmula IV, o con las proporciones molares combinadas de los compuestos de fórmulas IV y I cuando ambos están presentes, más preferiblemente de menos que 0,5 % en moles, incluso más preferiblemente de menos que 0,3 % en moles. La proporción del compuesto de fórmula III o IIIA es preferiblemente de por lo menos 0,01 % en moles, más preferiblemente de por lo menos de 0,05 % en moles comparada con la proporción molar del compuesto de fórmula IV, o con las proporciones molares combinadas de los compuestos de fórmulas IV y I cuando ambos están presentes. La proporción del compuesto de fórmula III o IIIA está comprendida  
15 preferiblemente en el intervalo de 0,01 % en moles a 3 % en moles, más preferiblemente, en el intervalo de 0,05 a 0,9 % en moles, incluso más preferiblemente en el intervalo de 0,05 % en moles a 0,3 % en moles comparada con la proporción molar del compuesto de fórmula IV, o con las proporciones molares combinadas de los compuestos de fórmulas IV y I cuando ambos están presentes, para la isomerización de compuestos de fórmula IV se pueden emplear unos compuestos de fórmula III o IIIA en una cantidad catalítica.

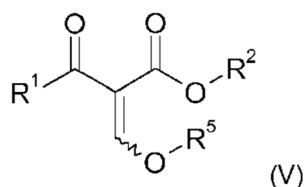
20 El documento WO 2008/145257 describe unas rutas de síntesis para formar pirazoles sustituidos alquilados en N usando la metil-hidrazina. El uso de la metil-hidrazina en lugar de la hidrazina permite una síntesis de pirazoles sustituidos alquilados en N en los que un grupo metilo está situado sobre el deseado átomo de nitrógeno del pirazol, evitando de esta manera la necesidad de una etapa separada para la alquilación. El presente invento proporciona ahora una etapa de alquilación que permite una síntesis de los isómeros no iso con una alta regioselectividad. Esto  
25 hace más factible una ruta que implica a la hidrazina.

Por añadidura, en el presente contexto se describe un procedimiento, p.ej. un procedimiento regioselectivo, para la preparación de un compuesto de fórmula I:



30 en la que R<sup>1</sup> es un halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
R<sup>2</sup> es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y  
R<sup>3</sup> es metilo o etilo;

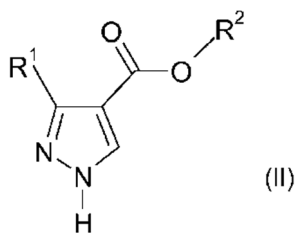
35 que comprende  
a. hacer reaccionar un compuesto de fórmula V:



40 en la que R<sup>1</sup> es un halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y  
R<sup>2</sup> es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;  
R<sup>5</sup> es hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

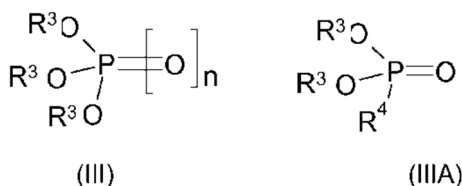
con hidrazina para producir un compuesto de fórmula II:





en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido para la fórmula I; y

b. hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III o IIIA



5 en la que R<sup>3</sup> es como se ha definido para la fórmula I;

n es 0 o 1; y

R<sup>4</sup> es hidrógeno, un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 en la presencia de un ácido, p.ej. un ácido exógeno y/o un ácido que es distinto de uno que se ha formado in situ a partir de un compuesto de fórmula III o IIIA.

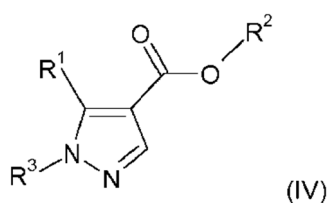
Unas definiciones preferidas de n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son las mismas que se han dado anteriormente, siendo las definiciones preferidas de R<sup>5</sup> las mismas que para R<sup>4</sup>. De manera sumamente preferible R<sup>1</sup> es clorometilo, R<sup>2</sup> es un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> p.ej. etilo, R<sup>3</sup> es metilo, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente hidrógeno o un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> p.ej. etilo.

15 Los compuestos de fórmula II son conocidos o se pueden preparar usando hidrazina de una manera análoga a la de los procedimientos conocidos en la bibliografía. Por ejemplo, dichos compuestos se pueden preparar a partir de los ésteres del ácido 3-oxo-carboxílico en el que ellos se basan por medio de una síntesis de dos etapas por reacción con ortoformiato de trimetilo y subsiguiente reacción con hidrazina. Dichas reacciones se han descrito, por ejemplo, en el documento de patente japonesa JP-2000-044541. Otra ruta de síntesis para la preparación de compuestos de fórmula II se ha descrito en el documento JP-2001-322983, en donde, por ejemplo, el éster etílico del ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico se prepara partiendo del éster etílico del ácido 3-cloro-4,4,4-trifluoro-2-formil-2-butenico por reacción con hidrazina. También, el documento WO 2006/045504 discute unos procedimientos que se pueden emplear para producir unos compuestos de fórmula II a partir de unos compuestos de fórmula V usando hidrazina. Los compuestos de fórmulas III y IIIA están disponibles comercialmente.

25 La alquilación en N de unos heterociclos que contienen nitrógeno, no sustituidos, se ha descrito en el Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 21, 2506-2508 (1973) y en el Bulletin of the Chemical Society of Japan, 50, 1510-1512 (1977). No hay ninguna mención de que dichos agentes alquilantes tengan propiedades regioselectivas en la alquilación en N de pirazoles.

30 En algunos casos se puede usar una mezcla de compuestos de fórmula III y de compuestos de fórmula IIIA. Cuando se menciona un compuesto de fórmula III o IIIA, esto incluye unas mezclas de compuestos de fórmulas III y IIIA. Similarmente se pueden usar unas mezclas de diferentes ácidos.

Por añadidura, en el presente contexto se divulga el uso de un ácido fosfórico, un ácido fosfónico o un ácido sulfónico en la conversión de un compuesto de fórmula IV:



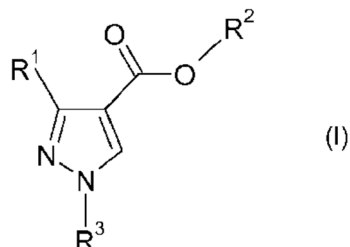
en la que

R<sup>1</sup> es un halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>2</sup> es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; y

5 R<sup>3</sup> es metilo o etilo;

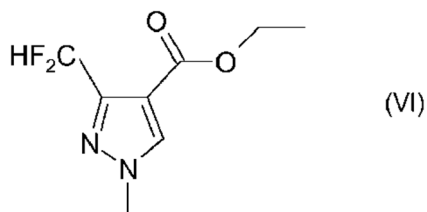
para dar un compuesto de fórmula I:



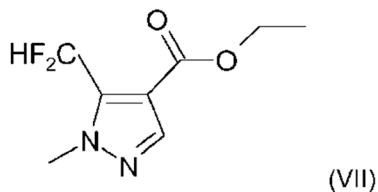
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido para el compuesto de fórmula IV.

10 Las definiciones preferidas de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son las mismas que se han dado anteriormente. De manera sumamente preferible R<sup>1</sup> es difluorometilo, R<sup>2</sup> es un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> p.ej. etilo y R<sup>3</sup> es metilo.

Por añadidura, en el presente contexto se describe un método, p. ej. un método regioselectivo, de preparar un compuesto de fórmula VI:

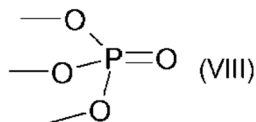


que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII:



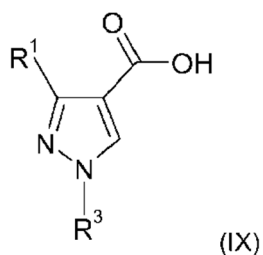
15

con un compuesto de fórmula VIII:



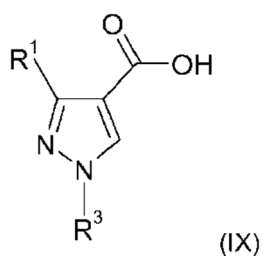
en la presencia de un ácido fosfórico, un ácido fosfónico o un ácido sulfónico.

20 Los compuestos de fórmula I pueden ser convertidos subsiguientemente en el correspondiente ácido. Dichos compuestos pueden ser también unos útiles compuestos intermedios en la producción de fungicidas, véase p.ej. el documento WO 2008/145257. Por ejemplo, unos compuestos de fórmula I pueden ser convertidos en unos compuestos de fórmula IX:



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido para el compuesto de fórmula I; por hidrólisis del compuesto de fórmula I.

Correspondientemente, el invento proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula IX:

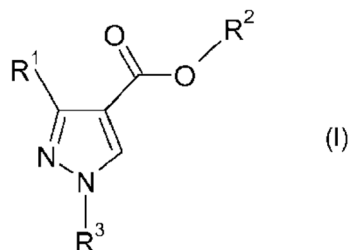


5

en la que R<sup>1</sup> es un halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sup>3</sup> es metilo o etilo;

que comprende

a. preparar un compuesto de fórmula I:



10

en la que R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido para el compuesto de fórmula I; y R<sup>2</sup> es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido; de acuerdo con el invento; y

15

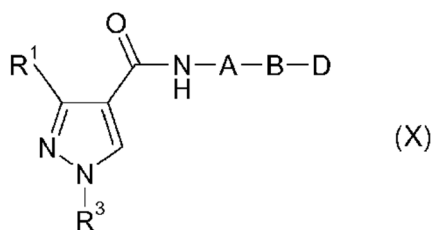
b. hidrolizar el compuesto de fórmula I para producir el compuesto de fórmula IX

Unas definiciones preferidas de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son las mismas que se han dado más arriba. De manera sumamente preferible R<sup>1</sup> es difluorometilo, R<sup>2</sup> es un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> p.ej. etilo y R<sup>3</sup> es metilo.

La hidrólisis del compuesto de fórmula I se puede conseguir realizando las etapas siguientes:

- 20
- i) saponificar ese compuesto in situ conduciendo a la formación de un compuesto de fórmula IX, por
  - ii) adición de una base para formar el anión del compuesto de fórmula IX; o por
  - ii') adición de un ácido para formar el compuesto de fórmula IX;
- p.ej. tal como se ha descrito en el documento WO 2008/145257.

En otro aspecto, el invento proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula X:



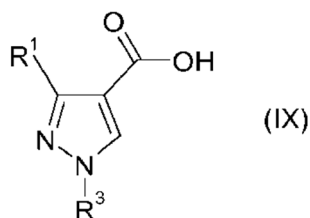
en la que R<sup>1</sup> es un halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
R<sup>3</sup> es metilo o etilo;

5 A es tienilo, fenilo o etileno, cada uno de ellos opcionalmente sustituido por uno hasta tres grupos seleccionados independientemente entre un halógeno, metilo y metoxi;

B es un enlace directo, ciclopropileno, un anillo de biciclo[2.2.1]heptano o biciclo[2.2.1]hepteno condensado ;

D es hidrógeno, un halógeno, un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un halo-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un alquilideno de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un halo-alquilideno de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre un halógeno y un trihalometilitio;

10 que comprende proporcionar un compuesto de fórmula IX:



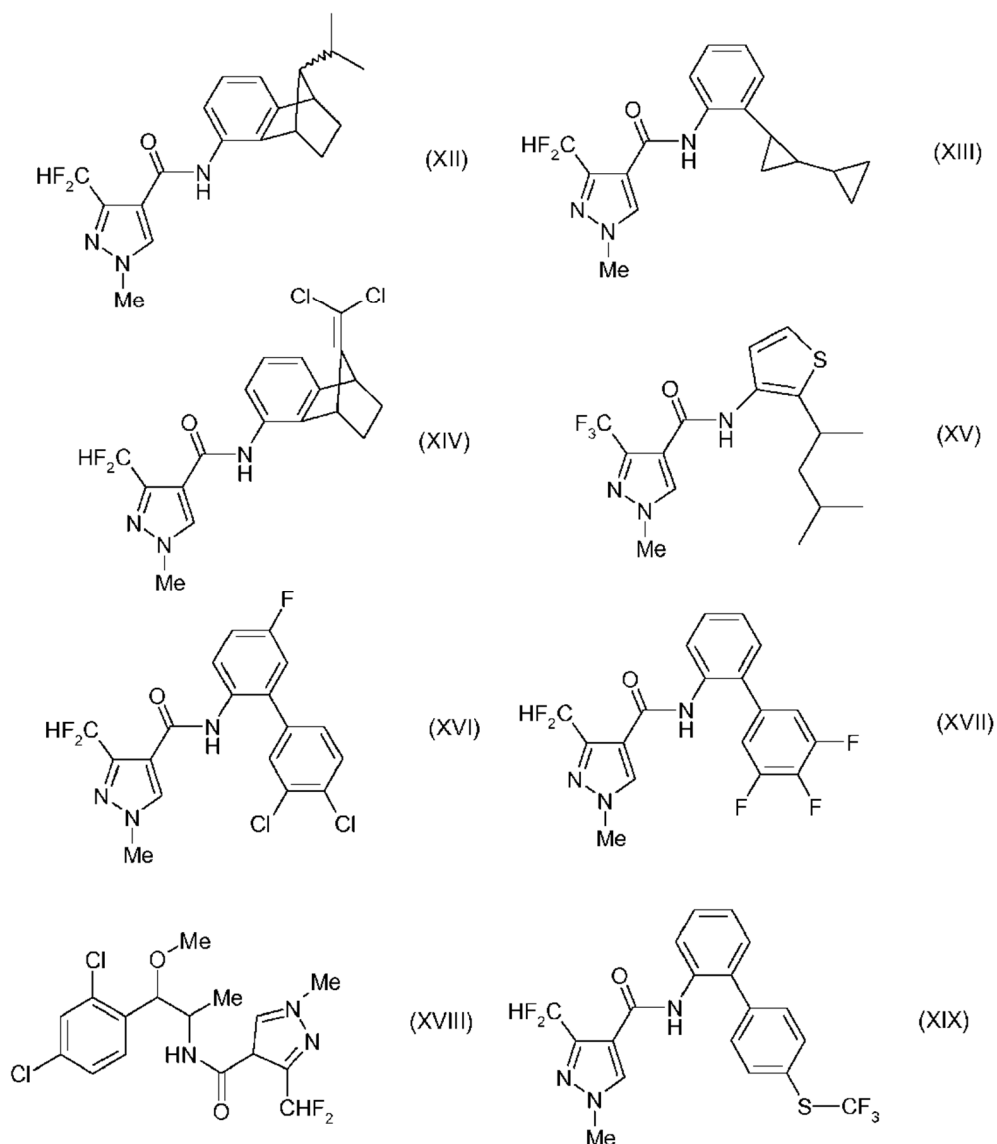
en la que R<sup>1</sup> es un halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y R<sup>3</sup> es metilo o etilo;  
de acuerdo con los procedimientos más arriba descritos, y

15 hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX o el correspondiente halogenuro de ácido con un compuesto de fórmula XI:



en la que A, B y D son como se han definido para el compuesto de fórmula X.

20 El compuesto de fórmula X es preferiblemente un compuesto de fórmula XII (Isopirazam), un compuesto de fórmula XIII (Sedaxane), un compuesto de fórmula XIV, un compuesto de fórmula XV (Pentiopirad), un compuesto de fórmula XVI (Bixafen), un compuesto de fórmula XVII (Fluxaproxad), un compuesto de fórmula XVIII o un compuesto de fórmula XIX:

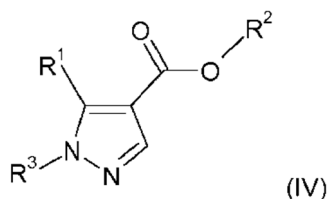


- 5 La etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX o el correspondiente halogenuro de ácido con un compuesto de fórmula XI se puede realizar de acuerdo con métodos conocidos, p.ej. tal como se ha descrito en el documento WO 2004/035589 o WO 2009/135860. Por ejemplo, el compuesto de fórmula IX puede ser tratado con un agente halogenante, tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, fosgeno, SF<sub>4</sub>, DAST, desoxofluór o bromuro de tionilo para proporcionar el compuesto de ácido y halógeno, p.ej. el cloruro de ácido, que luego se puede hacer
- 10 reaccionar con el compuesto de fórmula XI en la presencia de una base apropiada, p.ej. LiOH, KOH, NaOH, NEt<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, p.ej. en el seno de un disolvente, tal como tolueno, los xilenos, diclorometano acetato de etilo o DMF, p.ej. a -10°C hasta 30°C.

15 Los Isopirazam, Sedaxane, Pentiopirad, Fluxaproxad y Bixafen, son fungicidas conocidos. El compuesto de fórmula XIV es conocido p.ej. a partir del documento WO 2007/048556, el compuesto de fórmula XVIII es conocido p.ej. a partir del documento WO 2010/000612 y el compuesto de fórmula XIX es conocido p.ej. a partir del documento WO 2008/053044.

20 Los autores del invento hemos encontrado que los compuestos de fórmulas I y IV tienen diferentes puntos de ebullición, que pueden ser aprovechados para separar el compuesto de fórmula I con respecto del compuesto de fórmula IV. Por lo tanto, el procedimiento puede comprender la separación de una mezcla de compuestos de fórmulas I y IV por destilación. Por ejemplo el iso-DFPE tiene un punto de ebullición de aproximadamente 95°C/10 mbar, mientras que el DFPE tiene un punto de ebullición de aproximadamente 120°C/1 mbar. Esta etapa de separación puede realizarse después de haberse completado la isomerización o se puede realizar simultáneamente con la isomerización, p.ej. cuando el proceso es continuo.

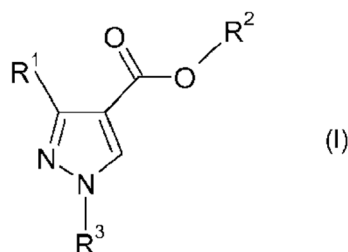
En otro aspecto del invento se proporciona un método de separar adicionalmente un compuesto de fórmula IV



5

en la que R<sup>1</sup> es un haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> es un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>3</sup> es metilo o etilo;

a partir de un compuesto de fórmula I



10

en la que R<sup>1</sup> es un haloalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> es un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y R<sup>3</sup> es metilo o etilo; por destilación

El compuesto de fórmula I puede ser purificado por cristalización.

15

Preferiblemente, la identidad de los sustituyentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es la misma para los compuestos de fórmulas I y IV. Unas definiciones preferidas de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son las mismas que se han dado más arriba. De manera sumamente preferible, R<sup>1</sup> es difluorometilo, R<sup>2</sup> es un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> p.ej. etilo y R<sup>3</sup> es metilo. Preferiblemente, tanto para el compuesto de fórmula I como para el compuesto de fórmula IV R<sup>1</sup> es difluorometilo, R<sup>2</sup> es etilo y R<sup>3</sup> es metilo. En otra forma de realización tanto para el compuesto de fórmula I como para el compuesto de fórmula IV R<sup>1</sup> es trifluorometilo, R<sup>2</sup> es etilo y R<sup>3</sup> es metilo. Preferiblemente, la destilación es una destilación en vacío.

20

La Tabla 1 muestra ejemplos de compuestos de fórmula I del invento.

Tabla 1: Compuestos de fórmula I

Comp. Nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
A1	CF <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
A2	CF <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
A3	CF <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
A4	CF <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
A5	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
A6	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
A7	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
A8	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

El presente invento será descrito ahora por medio de los siguientes Ejemplos no limitativos. Los expertos en la especialidad reconocerán prontamente unas variaciones apropiadas con respecto de los procedimientos tanto en cuanto a los reaccionantes como en cuanto a las condiciones y técnicas de reacción.

Todos los aspectos y las características preferidas del invento se pueden combinar entre sí, excepto cuando evidentemente esto no sea posible.

### **Figuras**

#### Figura 1

La Figura 1 muestra que el 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) se revierte en el 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en la presencia de un ácido (DFPE). El eje de Y indica la relación de los isómeros. El eje de X indica el tiempo. Los cuadrados corresponden al iso-DFPE, mientras que los triángulos corresponden al DFPE. Los detalles experimentales se describirán dentro del Ejemplo 4.

#### Figura 2

La Figura 2 muestra el efecto de la temperatura sobre la tasa de isomerización. El eje de Y indica la magnitud de la conversión del iso-DFPE en el DFPE. El eje de X indica el tiempo. Los triángulos corresponden a 165°C, los cuadrados a 156°C y los rombos a 148°C. Los detalles experimentales se describirán dentro del Ejemplo 6.

#### Figura 3

La Figura 3 muestra el efecto de la concentración del ácido sobre la tasa de isomerización. El eje de Y indica la magnitud de la conversión del iso-DFPE en el DFPE. El eje de X indica el tiempo. Los detalles experimentales se describirán dentro del Ejemplo 7.

#### Figura 4

Las Figuras 4A y 4B muestran el efecto de diferentes ácidos sobre la tasa de isomerización. El eje de Y indica la magnitud de la conversión del iso-DFPE en el DFPE. Los detalles experimentales se describirán dentro del Ejemplo 8. (PPA = un ácido polifosfórico, pTsOH = ácido p-toluenosulfónico, DMS = sulfato de dimetilo, THF = tetrahidrofurano).

#### Figura 5

La Figura 5 muestra un perfil de reacción para la síntesis del DFPE a partir del 3-difluorometil-pirazol-4-carboxilato de etilo (NHDFPE), del fosfato de trimetilo y 0,60 g de un ácido polifosfórico y la isomerización simultánea de iso-DPFE para dar el deseado DFPE. El eje de Y indica la fracción molar. El eje de X indica el tiempo. Los rombos corresponden al 3-difluorometil-pirazol-4-carboxilato de etilo (NHDFPE), los cuadrados corresponden al iso-DFPE y los triángulos corresponden al DFPE. Los detalles experimentales se describirán dentro del Ejemplo 9.

#### Figura 6

La Figura 6 muestra un perfil de reacción para la síntesis del DFPE a partir del 3-difluorometil-pirazol-4-carboxilato de etilo (NHDFPE) usando el metil fosfonato de dimetilo y el ácido metano sulfónico y la isomerización simultánea del iso-DPFE para dar el deseado DFPE. El eje de Y indica la fracción molar. El eje de X indica el tiempo. Las cruces corresponden al 3-difluorometil-pirazol-4-carboxilato de etilo (NHDFPE), los triángulos corresponden al iso-DFPE, y los cuadrados corresponden al DFPE. Los detalles experimentales se describirán dentro del Ejemplo 10.

### **Ejemplos**

(Los Ejemplos 9 hasta 12 son de acuerdo con el invento)

#### Ejemplo 1:

3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE): A 20,4 g del 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) se les añadieron 14,4 g del sulfato de trimetilo y 0,82 g del ácido metano sulfónico. La mezcla se calentó a 170°C y se agitó durante 7 horas. La solución se enfrió y se destiló para recuperar el fosfato de trimetilo reciclado y 2,0 g del 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato. La solución remanente se añadió a 50 g de agua fría. La solución se dejó en agitación durante 30 min. El sólido que precipitaba se filtró y se secó para dar 16,2 g de un producto.

#### Ejemplo 2:

3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE): A 20,4 g del 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) se les añadieron 11,3 g del fosfito de dimetilo y 0,82 g del ácido metano sulfónico. La mezcla se calentó a 170°C y se agitó durante 7 horas. La solución se enfrió y se destiló para recuperar el fosfato de trimetilo reciclado y 0,9 g del 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) de partida. La

solución remanente se añadió a 50 g de agua fría. La solución se dejó en agitación durante 30 min. El sólido que precipitaba se filtró y se secó para dar 14,1 g de un producto.

Ejemplo 3:

5 A 20,4 g del 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) se les añadieron 2,8 g del fosfato de trimetilo y 0,4 g del ácido metano sulfónico. La mezcla se calentó gradualmente a 180°C y se mantuvo durante 8 horas para dar una relación de 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) : iso-DFPE de 94:6. El iso-DFPE que no había reaccionado se separó luego por destilación a 90°C/10 mbar y luego se recicló en la siguiente tanda. El producto crudo de DFPE (p.ej. ~75°C, p.de eb. ~120°C/1 mbar) procedente del sumidero de destilación se disolvió en tolueno y se lavó con agua para retirar los subproductos iónicos. La solución resultante de 10 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) se puede usar directamente para la siguiente etapa, p.ej. de hidrólisis, sin ninguna purificación ulterior. El rendimiento químico combinado a partir de la reacción de isomerización tanto para el DFPE como para el iso-DFPE es 94,1%.

Ejemplo 4:

15 Este Ejemplo muestra que la isoforma del 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) se revierte en el alternativo isómero alquilado en N en la presencia de un ácido.

A 4,1 g del iso-DFPE se les añadieron 8,2 g del fosfato de trimetilo y 0,30 g de un ácido polifosfórico. La mezcla se calentó a 170 °C y se agito durante 8 horas. Se tomaron muestras periódicamente para el análisis por GC (cromatografía de gases). Los resultados se muestran en la Figura 1.

Ejemplo 5:

20 El siguiente experimento proporciona evidencia de que existe un equilibrio entre el 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) y el 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) en la presencia de un ácido.

25 A 4,0 g del DFPE se les añadieron 10,0 g del fosfato de trimetilo y 0,30 g de un ácido polifosfórico. La mezcla se calentó a 170°C y se agitó durante 5 horas. Luego se tomaron muestras periódicamente para el análisis por GC. Los resultados se muestran en la Tabla 2

Tabla 2

Tiempo (min)	Fracción de DFPE (%)	Fracción de iso-DFPE (%)
0	100,0	No detectada
90	97,2	2,8
180	95,4	4,6
300	95,4	4,6

Ejemplo 6:

30 A 6,0 g del 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) se les añadieron 12,0 g del fosfato de trimetilo y 0,45 g de un ácido polifosfórico. La mezcla se calentó a la deseada temperatura y se agitó durante 6-7 horas. Se tomaron muestras periódicamente para el análisis por GC. Los resultados se muestran en la Figura 2.

Ejemplo 7:

35 En cada uno de los reactores de un bloque de reacción de múltiples recipientes se colocaron el 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE), el fosfato de trimetilo y un ácido polifosfórico. El bloque de reacción se calentó a 156°C y se mantuvo durante 7 horas. Se tomaron muestras periódicamente a partir de cada reactor para el análisis por GC. La Tabla 3 describe las condiciones de 5 experimentos en esta serie

Tabla 3

Serie experimental	Iso-DFPE (g)	TMP (g)	PPA (g)
A	3,0	6,0	0,44
B	3,0	3,0	0,22
C	3,0	6,0	0,22
D	3,0	12,0	0,22
E	3,0	6,0	0,11

Los resultados se muestran en la Figura 3.



Ejemplo 8:

5 En cada uno de los reactores de un bloque de reacción de múltiples recipientes se colocaron 3,0 g del 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE), 6,0 g del fosfato de trimetilo y el catalizador seleccionado (0,65 mmol), excepto el Amberlyst® 15: 1,0 g). El bloque de reacción se calentó a 156°C y se agitó durante 7 horas. Se tomaron muestras periódicamente para el análisis por GC. Los resultados se muestran en las Figuras 4A y 4B.

Ejemplo 9:

10 A 8,2 g del 3-difluorometil-pirazol-4-carboxilato de etilo (NHDFPE) se les añadieron 24,6 g del fosfato de trimetilo y 0,60 g de un ácido polifosfórico. La mezcla se calentó a 170°C y se agitó durante 5 horas. Se tomaron muestras periódicamente para el análisis por GC. Los resultados se muestran en la Figura 5.

Ejemplo 10:

A 23,2 g del 3-difluorometil-pirazol-4-carboxilato de etilo (NHDFPE) se les añadieron 19,2 g del metil fosfonato de dimetilo y 0,48 g del ácido metano sulfónico. La mezcla se calentó a 160°C y se agitó durante 7 horas. Se tomaron muestras periódicamente para el análisis por GC. Los resultados se muestran en la Figura 6.

Ejemplo 11:

15 A 21,66 g del 3-difluorometil-pirazol-4-carboxilato de etilo (NHDFPE) se les añadieron 25,3 g del fosfito de trimetilo y 0,48 g del ácido metano sulfónico. La mezcla se calentó a 160°C en un reactor de Parr y se agitó durante 7 horas. Se tomó una muestra al final del período de tiempo de 7 horas y se analizó por GC. El análisis por GC indicó 63,7% del DFPE y 30,8% del iso-DFPE.

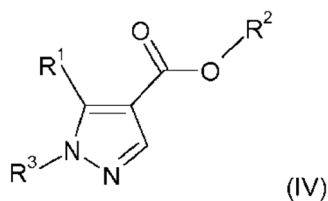
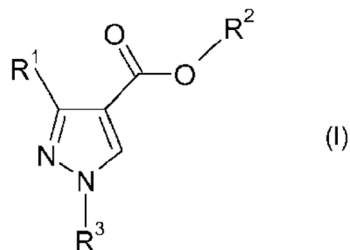
Ejemplo 12

20 A 69,6 g de la mezcla (35:65) , pura en 85 %, de 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) y de 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (NHDFPE), que contenía adicionalmente 2-4 % en moles del ácido metil sulfúrico, se les añadieron 4,2 g de fosfato de trimetilo. La mezcla se calentó a 180°C durante 6 horas para dar una relación de iso-DFPE : DFPE de 10:90. El iso-DFPE sin reaccionar se separó luego por destilación y se recicló en la siguiente tanda. El producto crudo de DFPE procedente del sumidero de destilación se disolvió en tolueno y se puede usar directamente para la siguiente etapa, p.ej. de hidrólisis, sin ninguna purificación adicional. El rendimiento combinado de la reacción de isomerización tanto para el DFPE como para el iso-DFPE es de 92,5%.

25

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para aumentar la proporción de un compuesto de fórmula I en una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I y un compuesto de fórmula IV.

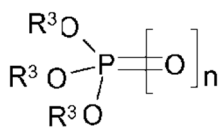


5

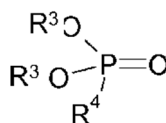
en las que R<sup>1</sup> es un halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sup>2</sup> es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente o un heteroarilo opcionalmente sustituido;  
 y  
 R<sup>3</sup> es metilo o etilo;

10

que comprende hacer reaccionar la mezcla con un compuesto de fórmula III o IIIA:



(III)



(IIIA)

en la que n es 0 o 1;

y

15

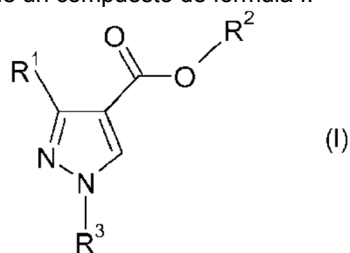
R<sup>3</sup> es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula I;  
 R<sup>4</sup> es hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

en la presencia de un ácido.

20

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido es un ácido distinto de uno que se ha formado in situ a partir de un compuesto de fórmula III o IIIA.

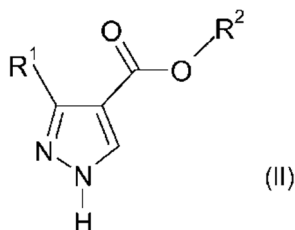
3. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I:



25

en la que R<sup>1</sup> es un halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
 R<sup>2</sup> es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente o un heteroarilo opcionalmente sustituido;  
 y  
 R<sup>3</sup> es metilo o etilo;

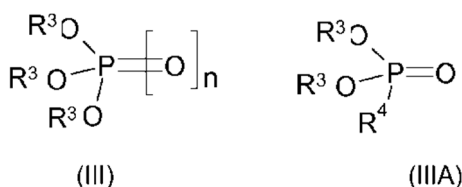
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se han definido para el compuesto de fórmula I;

con un compuesto de fórmula III o IIIA:

5



en la que n es 0 o 1;

R<sup>3</sup> es tal como se ha definido para el compuesto de fórmula I;

10

R<sup>4</sup> es hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

en la presencia de un ácido.

en donde el ácido es un ácido distinto del que se ha formado in situ a partir de un compuesto de fórmula III o IIIA.

15

4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, en el que el ácido es un ácido exógeno.

5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que el ácido se proporciona en una cantidad catalítica.

20

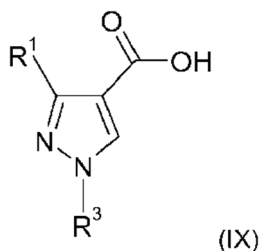
6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que el ácido es un ácido sulfónico, un ácido fosfórico, un ácido fosfónico, un ácido borónico, un borano, un haloboro o una sal de titanio IV.

7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que el ácido es un ácido fosfórico, un ácido fosfónico o un ácido sulfónico.

8. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones, en el que el compuesto de fórmula III o IIIA es el metil fosfonato de dimetilo, el fosfato de trimetilo o el fosfito de dimetilo.

25

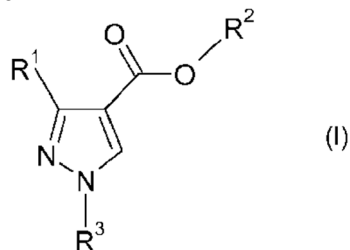
9. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula IX:



en la que R<sup>1</sup> es un halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sup>3</sup> es metilo o etilo;

que comprende

a. preparar un compuesto de fórmula I:

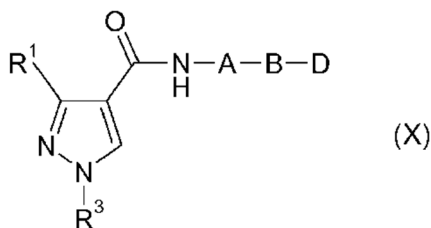


5 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> son como se han definido para el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1; y R<sup>2</sup> es un alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 3 hasta 8; y

b. hidrolizar el compuesto de fórmula I para producir el compuesto de fórmula IX

10. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula X:



10

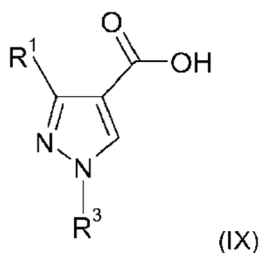
en la que R<sup>1</sup> es un halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;  
R<sup>3</sup> es metilo o etilo;

A es tienilo, fenilo o etileno cada uno de ellos opcionalmente sustituido por uno hasta tres grupos, seleccionados independientemente entre un halógeno, metilo y metoxi;

15 B es un enlace directo, ciclopropileno, un anillo de biciclo[2.2.1]heptano o biciclo[2.2.1]hepteno condensado;

D es hidrógeno, un halógeno, un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un halo-alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un alquilideno de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un halo-alquilideno de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o fenilo opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre un halógeno y un trihalometilitio;

que comprende proporcionar un compuesto de fórmula IX:



20

en la que R<sup>1</sup> es un halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y R<sup>3</sup> es metilo o etilo;

de acuerdo con el procedimiento que se ha definido en la reivindicación 9; y

hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX o el correspondiente halogenuro de ácido con un compuesto de fórmula XI:

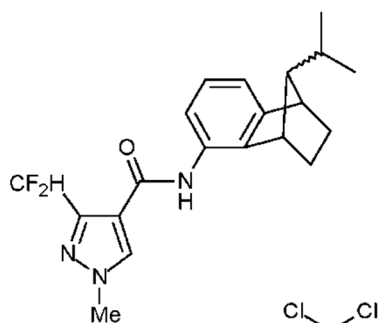
25



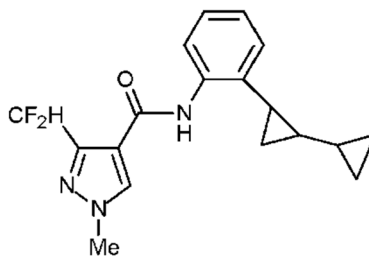
en la que A, B y D son como se han definido para el compuesto de fórmula X.

30 11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el compuesto de fórmula X es un compuesto de fórmula XII (Isopirazam), un compuesto de fórmula XIII (Sedaxane), un compuesto de fórmula XIV, un compuesto de

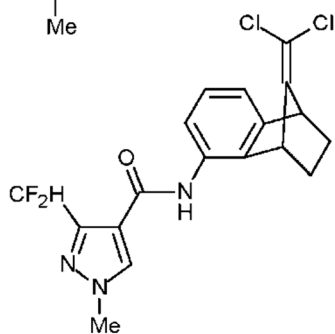
fórmula XV (Pentiopirad), un compuesto de fórmula XVI (Bixafen), un compuesto de fórmula XVII (Fluxapiroxad), un compuesto de fórmula XVIII, o un compuesto de fórmula XIX:



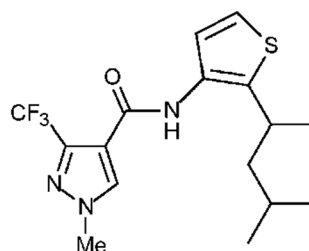
(XII)



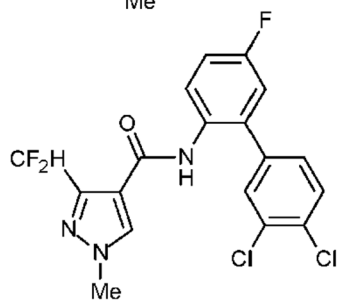
(XIII)



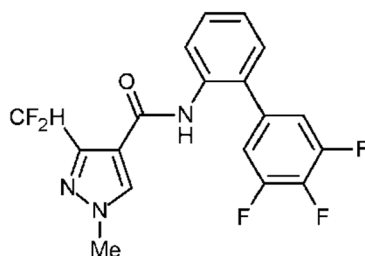
(XIV)



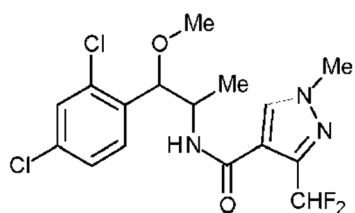
(XV)



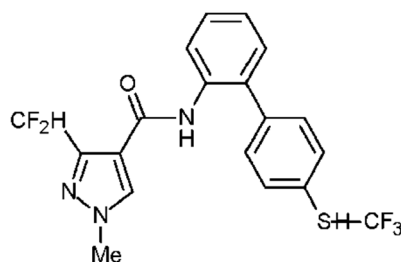
(XVI)



(XVII)



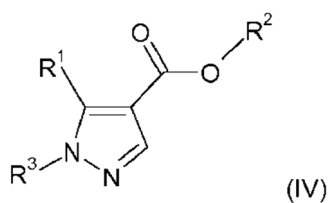
(XVIII)



(XIX)

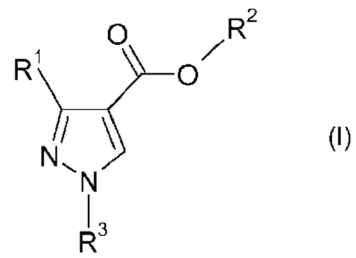
5

12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones que comprende adicionalmente separar un compuesto de fórmula IV:



10

en la que R<sup>1</sup> es un halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> es un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>3</sup> es metilo o etilo; a partir de un compuesto de fórmula I:



en la que R<sup>1</sup> es un halo-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> es un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y R<sup>3</sup> es metilo o etilo

13. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las precedentes reivindicaciones en el que n es 1;
- 5 R<sup>1</sup> es difluorometilo o trifluorometilo;  
 R<sup>2</sup> es un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;  
 R<sup>3</sup> es metilo; y  
 R<sup>4</sup> es hidrógeno o un alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

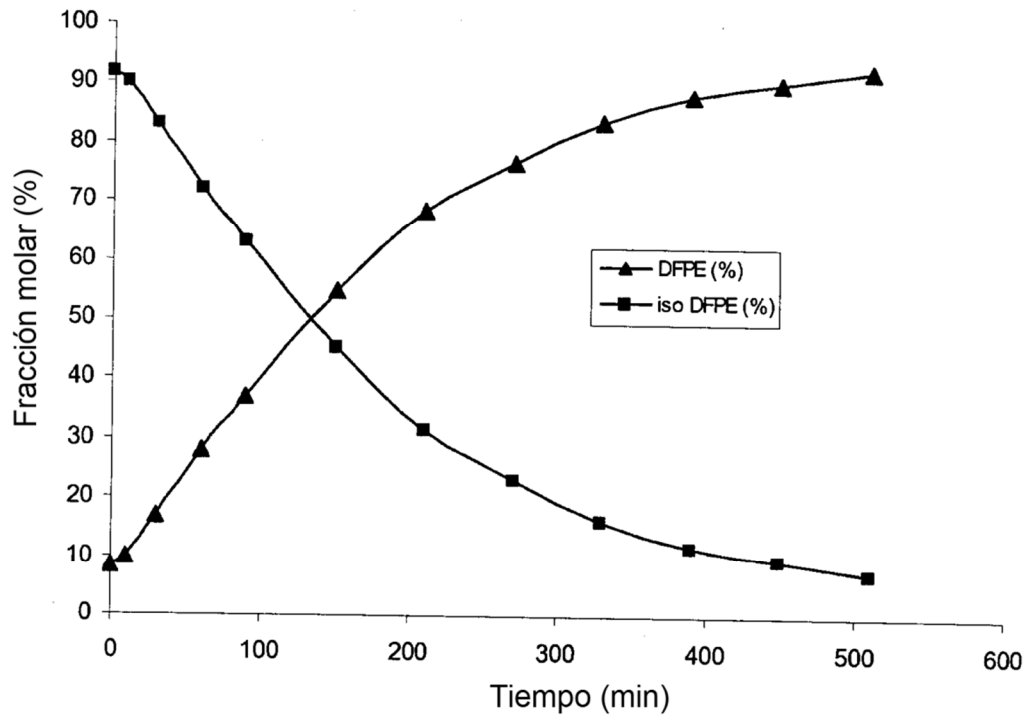


Figura 1

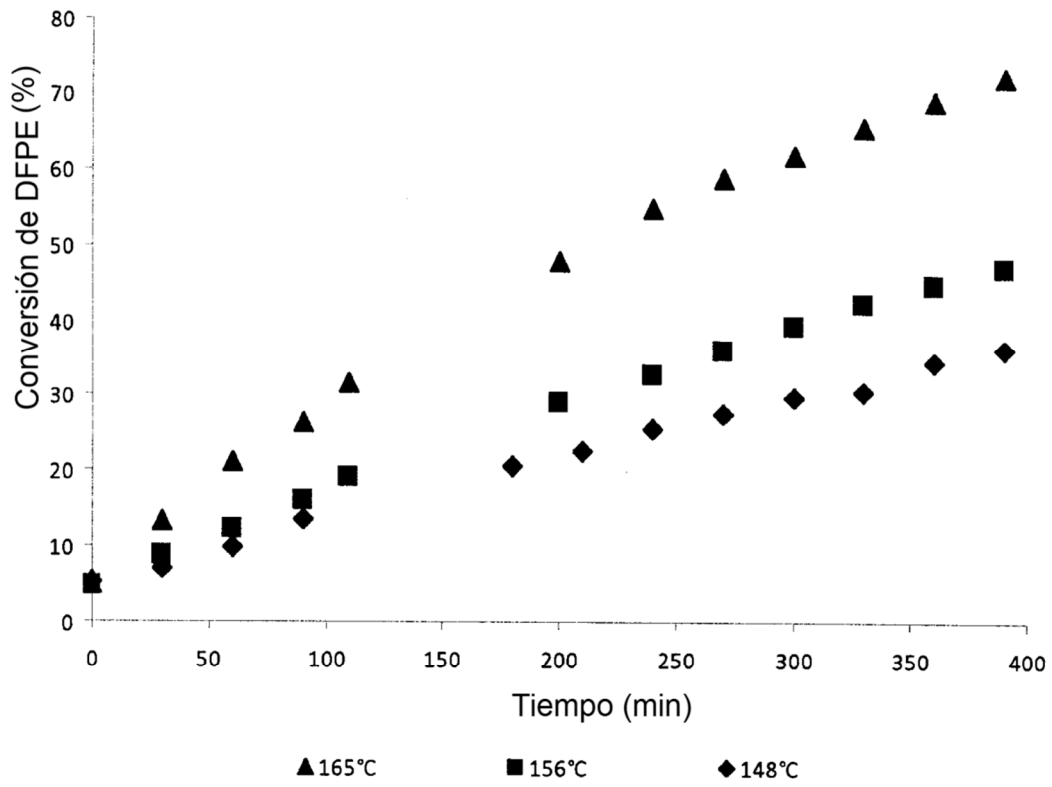


Figura 2



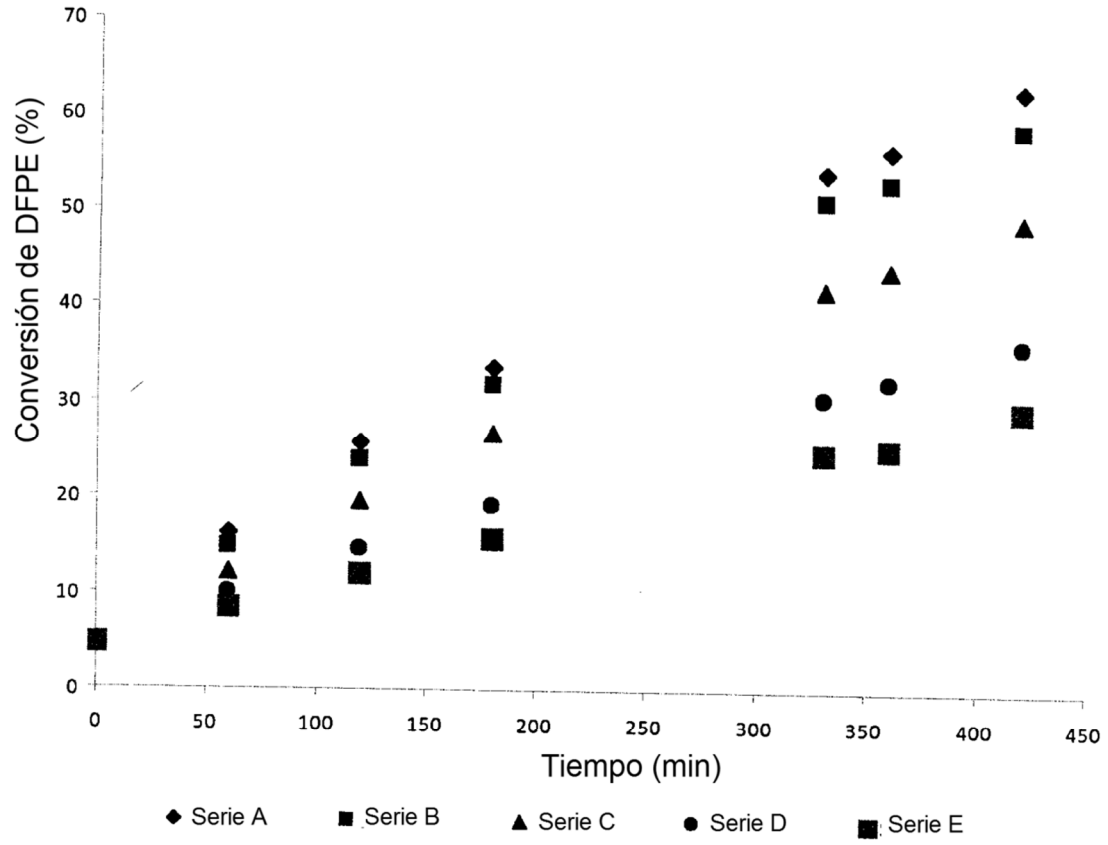


Figura 3

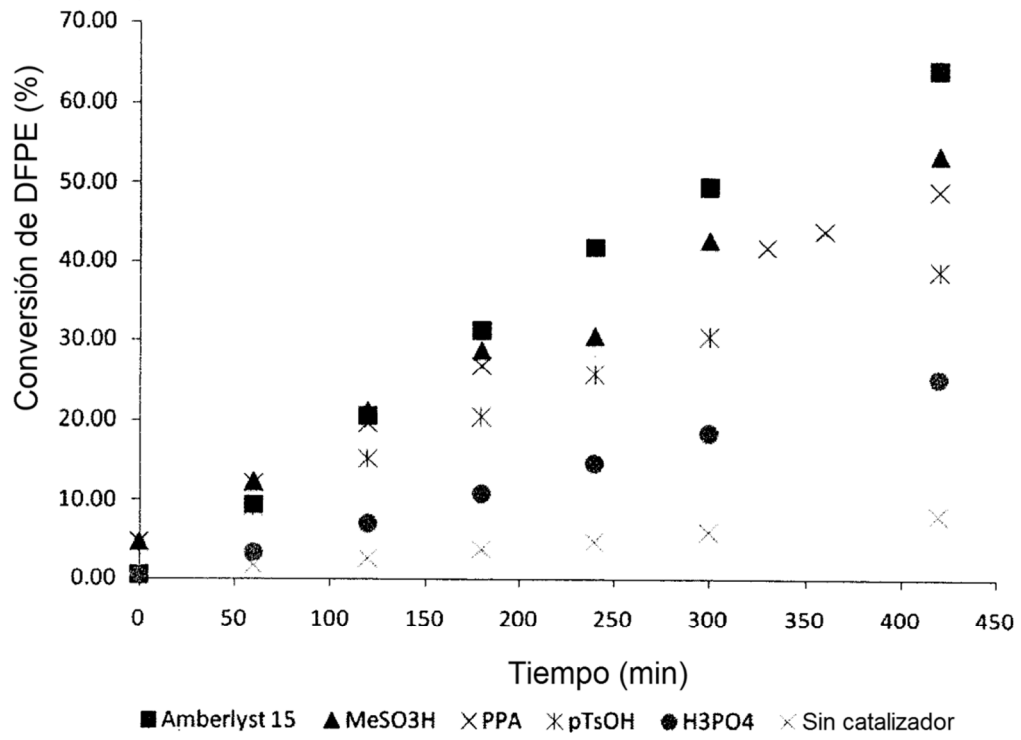


Figura 4A

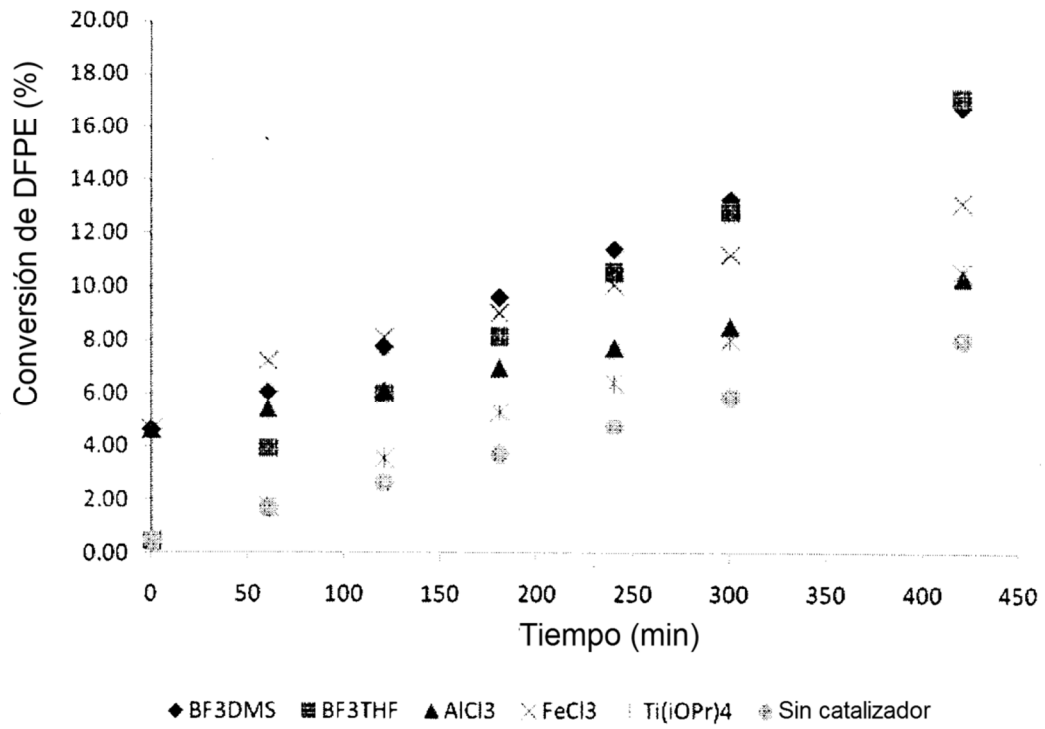


Figura 4B

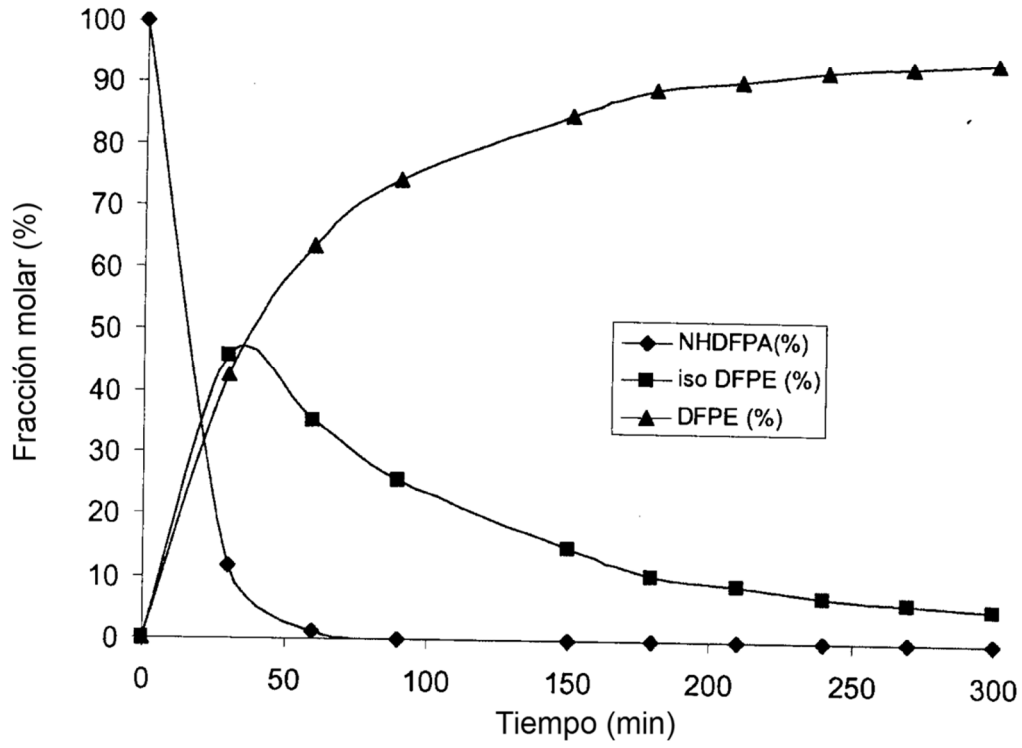


Figura 5

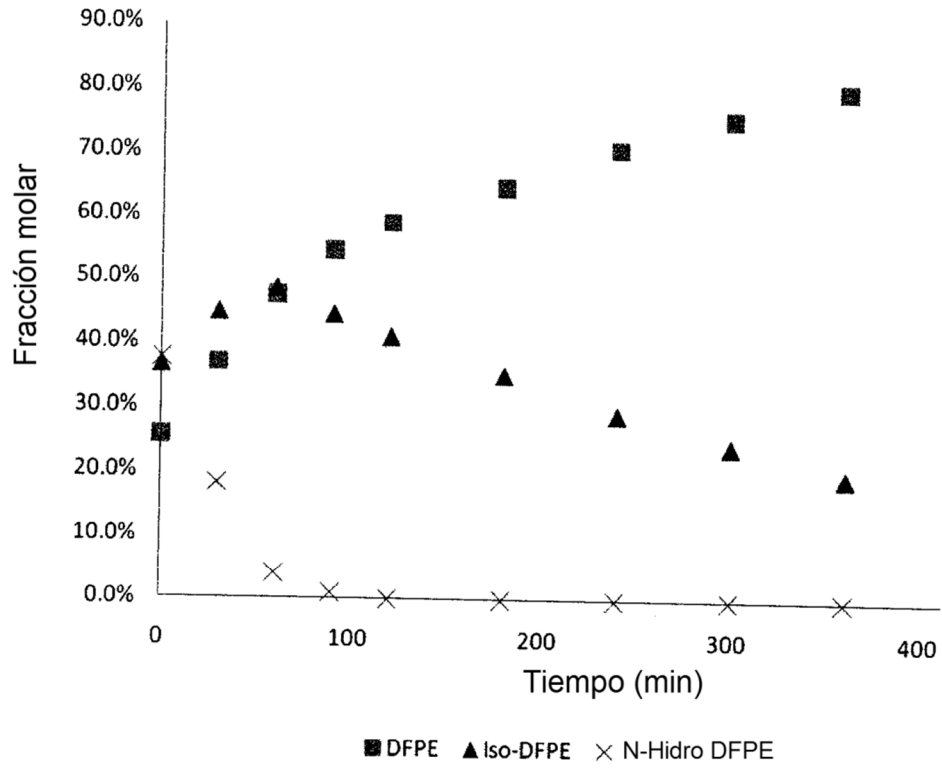


Figura 6