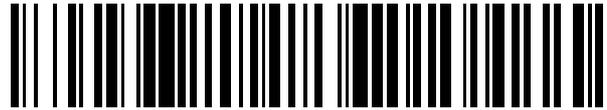


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 615 729**

51 Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 231/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.08.2011 PCT/EP2011/063360**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2012 WO2012019950**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2011 E 11745745 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2603494**

54 Título: **Proceso para preparar 3-haloalquilpirazoles**

30 Prioridad:

10.08.2010 US 372122 P

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

08.06.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WANG, LINHUA y
SHETH, RITESH BHARAT**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 615 729 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar 3-haloalquilpirazoles

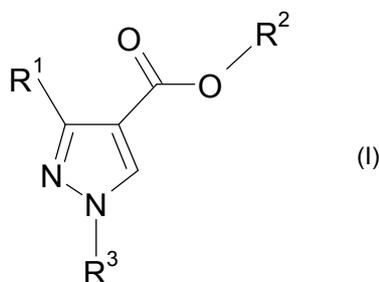
La presente invención se refiere a la *N*-alquilación de pirazoles sustituidos. En particular, la invención se refiere a la isomerización de pirazoles sustituidos *N*-alquilados y a la preparación de isómeros seleccionados de pirazoles sustituidos *N*-alquilados.

Los fungicidas para emplear en la protección de cultivos se producen a gran escala, p. ej., miles de toneladas al año. Teniendo en cuenta la escala en la que se producen los fungicidas, cualquier mejora en el proceso de producción puede representar una reducción significativa de los costos.

Los pirazoles sustituidos *N*-alquilados, por ejemplo, el 3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE), son intermedios valiosos en la preparación de varios fungicidas, incluidos el sedaxano, isopirazam y otros. En DFPE solamente uno de los átomos de nitrógeno del anillo pirazólico está alquilado.

De acuerdo con WO 2006/045504, la *N*-alquilación regioselectiva de pirazoles sustituidos se puede conseguir haciendo reaccionar los pirazoles sustituidos correspondientes con fosfatos de trialquilo o fosfonatos de trialquilo. Sin embargo, sería conveniente incrementar el rendimiento del isómero que no sea iso para poder reducir los costos y los desperdicios en la producción comercial.

En un primer aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:

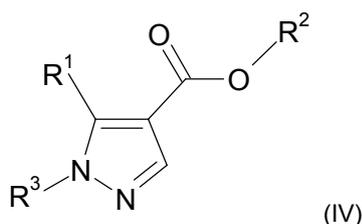


donde R^1 es haloalquilo C_1 - C_4 ;

R^2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^3 es metilo o etilo;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV:



donde R^1 , R^2 y R^3 son como se definen para el compuesto de fórmula I;

con un agente metilante o etilante en presencia de una amida.

El compuesto de fórmula IV se denomina en la presente el isómero "iso" con respecto a los compuestos de fórmula I.

Los grupos alquilo que aparecen en las definiciones de los sustituyentes anteriores pueden ser de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo o *tert*-butilo, preferentemente metilo o etilo. Halógeno equivale generalmente a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor. Los grupos haloalquilo C_1 - C_4 se derivan de los grupos alquilo C_1 - C_4 mencionados y son preferentemente difluorometilo o trifluorometilo.

Arilo se refiere a sistemas anulares hidrocarbonados aromáticos que pueden consistir en un único anillo o en múltiples anillos que están condensados entre sí o unidos covalentemente. Los ejemplos de grupos arilo son fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, antraceno, fenantrenilo y bifenilo.

Heteroarilo se refiere a sistemas anulares aromáticos que comprenden sistemas mono-, bi- o tricíclicos donde al menos un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre está presente como miembro anular. Algunos ejemplos son furilo,

tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo y naftiridinilo.

- 5 R² puede ser, por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. Esto quiere decir que los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden tener o no uno o más sustituyentes idénticos o diferentes. Normalmente, no habrá más de tres sustituyentes presentes a la vez. Los ejemplos de sustituyentes son: halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, alqueniloxi, haloalqueniloxi, alquiniloxi, haloalqueniloxi, alquiltio, haloalquiltio, cicloalquiltio, alqueniltio, alquiniltio, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alcoxialquilo, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilamino y dialquilamino.

- 15 Los sustituyentes opcionales preferidos son alquilo C₁-C₈, haloalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₈, (cicloalquil C₃-C₈)-(alquilo C₁-C₈), alquenilo C₂-C₈, haloalquenilo C₂-C₈, (ciclo C₃-C₈)-(alquenilo C₂-C₈), alquinilo C₂-C₈, haloalquinilo C₂-C₈, alcoxi C₁-C₈, haloalcoxi C₁-C₈, cicloalcoxi C₃-C₈, alqueniloxi C₂-C₈, haloalqueniloxi C₂-C₈, alquiniloxi C₂-C₈, haloalqueniloxi C₂-C₈, alquiltio C₁-C₈, haloalquiltio C₁-C₈, cicloalquiltio C₃-C₈, alqueniltio C₂-C₈, alquiniltio C₂-C₈, (alquil C₁-C₈)carbonilo, (haloalquil C₁-C₈)carbonilo, (cicloalquil C₃-C₈)carbonilo, (alquenil C₂-C₈)carbonilo, (alquinil C₂-C₈)carbonilo, (alcoxi C₁-C₈)-(alquilo C₁-C₈), ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilamino C₁-C₈ y dialquilamino C₁-C₈.

- 20 Los sustituyentes opcionales más preferidos son alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, (cicloalquil C₃-C₆)-(alquilo C₁-C₄), alquenilo C₂-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, (ciclo C₃-C₆)-(alquenilo C₂-C₄), alquinilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, cicloalcoxi C₃-C₆, alqueniloxi C₂-C₄, haloalqueniloxi C₂-C₄, alquiniloxi C₂-C₄, haloalqueniloxi C₂-C₄, alquiltio C₁-C₄, haloalquiltio C₁-C₄, cicloalquiltio C₃-C₆, alqueniltio C₂-C₄, alquiniltio C₂-C₄, (alquil C₁-C₄)carbonilo, (haloalquil C₁-C₄)carbonilo, (cicloalquil C₃-C₆)carbonilo, (alquenil C₂-C₄)carbonilo, (alquinil C₂-C₄)carbonilo, (alcoxi C₁-C₄)-(alquilo C₁-C₄), ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilamino C₁-C₄ y dialquilamino C₁-C₄.

Los sustituyentes opcionales más preferidos son alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro y amino.

- 30 Los ejemplos típicos para 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.

- 45 Los ejemplos típicos para heteroarilo opcionalmente sustituido incluyen 5-metil-3-trifluorometilpirazol-1-ilo, 3-metil-5-trifluorometilpirazol-1-ilo, 3,5-bis-trifluorometilpirazol-1-ilo, 3,5-dimetilpirazol-1-ilo, 5-etil-3-trifluorometilpirazol-1-ilo, 5-metil-3-trifluorometoxipirazol-1-ilo, 2-metil-4-trifluorometilimidazol-1-ilo, 4-metil-2-trifluorometilimidazol-1-ilo, 2,4-bis-trifluorometilimidazol-1-ilo, 2,4-dimetilimidazol-1-ilo, 2-etil-4-trifluorometilimidazol-1-ilo, 2-metil-4-trifluorometoxiimidazol-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 y 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.

Cicloalquilo por sí solo o como parte de otro sustituyente es, dependiendo del número de átomos de carbono que se mencionen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

- 55 Alcoxi por sí solo o como parte de otro sustituyente es, dependiendo del número de átomos de carbono que se mencionen, por ejemplo, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, *n*-butoxi, 2-*n*-butoxi o 2-*tert*-butoxi.

Alquenilo por sí solo o como parte de otro sustituyente es, dependiendo del número de átomos de carbono que se mencionen, por ejemplo, etenilo, alilo, propen-1-ilo, buten-2-ilo, buten-3-ilo, penten-1-ilo, penten-3-ilo, hexen-1-ilo o 4-metilpenten-3-ilo.

Alquinilo por sí solo o como parte de otro sustituyente es, dependiendo del número de átomos de carbono que se mencionen, 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.

Preferentemente, R¹ es difluorometilo o trifluorometilo;

- 5 Preferentemente, R² es alquilo C₁-C₈, fenilo o fenil-(alquilo C₁-C₈), donde el alquilo, fenilo y fenilalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más, p. ej., de 1 a 3, de los siguientes: alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro y amino. Más preferentemente, R² es alquilo C₁-C₈ o haloalquilo C₁-C₈, fenilo o bencilo, donde el fenilo y bencilo están cada uno opcionalmente sustituidos con halógeno, p. ej., de 1 a 3 átomos halógenos. Incluso más preferentemente, R² es alquilo C₁-C₆, p. ej., alquilo C₁-C₄. Se prefiere que R² sea metilo o etilo.

10 Preferentemente, R³ es metilo.

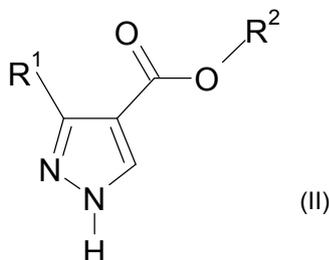
Los procesos de acuerdo con la invención son adecuados preferentemente para preparar compuestos de fórmula I donde R¹ es difluorometilo o trifluorometilo; R² es alquilo C₁-C₆, p. ej., etilo; y R³ es metilo.

- 15 Los procesos de acuerdo con la invención son especialmente adecuados para preparar compuestos de fórmula I donde R¹ es difluorometilo.

Los procesos de acuerdo con la invención son muy especialmente adecuados para preparar compuestos de fórmula I donde R¹ es difluorometilo, R² es etilo y R³ es metilo.

Los procesos de acuerdo con la invención también son muy especialmente adecuados para preparar compuestos de fórmula I donde R¹ es trifluorometilo; R² es etilo y R³ es metilo.

- 20 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, los compuestos de fórmula IV se pueden producir mediante la *N*-alquilación del pirazol correspondiente. Esto generalmente dará como resultado una mezcla de compuestos de fórmula IV y I. La presente invención proporciona un proceso para incrementar la proporción del compuesto de fórmula I en una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I y un compuesto de fórmula IV.
- 25 El compuesto de fórmula IV se puede proporcionar como una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I y un compuesto de fórmula IV, y donde dicha mezcla se prepara mediante la *N*-alquilación de un compuesto de fórmula II:

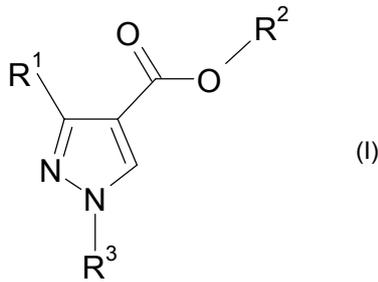


donde R¹ y R² son como se definen para el compuesto de fórmula I;

- 30 p. ej., de este modo se produce una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I y un compuesto de fórmula IV.

En algunos casos, puede ser conveniente *N*-alquilar el pirazol sustituido correspondiente e isomerizar cualquier compuesto de fórmula IV producido mediante la alquilación sustancialmente al mismo tiempo, p. ej., simultáneamente. La reacción se puede llevar a cabo en un paso.

- 35 Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona un proceso, p. ej., un proceso regioselectivo, para preparar un compuesto de fórmula I:

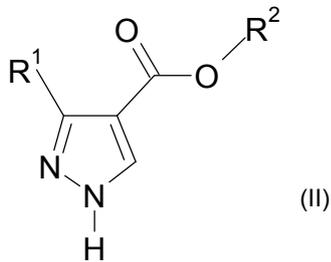


donde R¹ es haloalquilo C₁-C₄;

R² es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

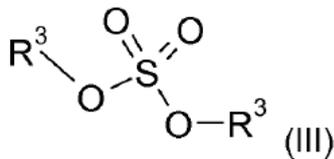
R³ es metilo o etilo;

5 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



donde R¹ y R² son como se definen para el compuesto de fórmula I;

con un agente alquilante y una amida donde el agente alquilante es un compuesto de fórmula III

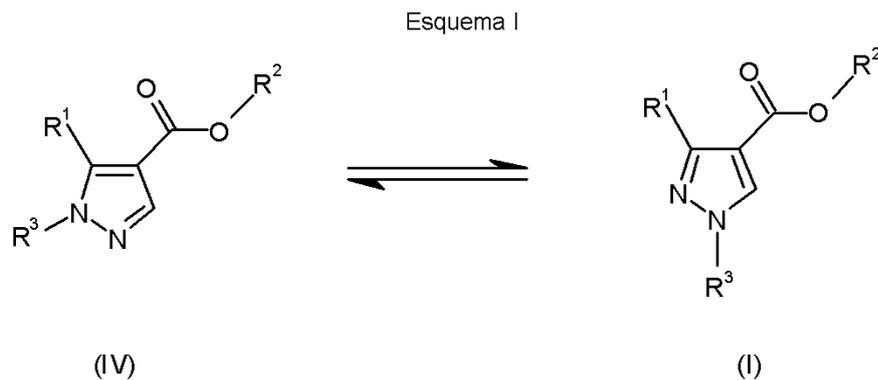


10 donde R³ es metilo o etilo.

Las definiciones preferidas de R¹, R² y R³ son las mismas que se indican anteriormente. Se prefiere que R¹ sea difluorometilo, R² sea alquilo C₁-C₆, p. ej., etilo, y R³ sea metilo.

15 Sin que ello suponga ceñirse a ninguna teoría, se cree que el agente alquilante y la amida actúan como catalizadores para interconvertir el compuesto de fórmula I y el compuesto de fórmula IV, de este modo se fomenta que las proporciones de los compuestos de fórmula I y de fórmula IV alcancen el equilibrio termodinámico.

También se describe un proceso para interconvertir un compuesto de fórmula IV y un compuesto de fórmula I de acuerdo con el Esquema I:



donde R¹ es haloalquilo C₁-C₄;

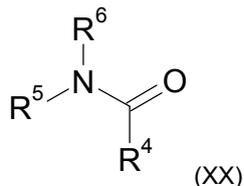
R² es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R³ es metilo o etilo;

utilizando un agente alquilante y una amida como reactivos de interconversión.

- 5 Las definiciones preferidas de R¹, R² y R³ son las mismas que se indican anteriormente. Se prefiere que R¹ sea difluorometilo, R² sea alquilo C₁-C₆, p. ej., etilo, y R³ sea metilo.

Preferentemente, la amida es una amida terciaria, p. ej., un compuesto de fórmula XX:



donde R⁴ es H o alquilo C₁-C₄;

- 10 R⁵ es alquilo C₁-C₄;

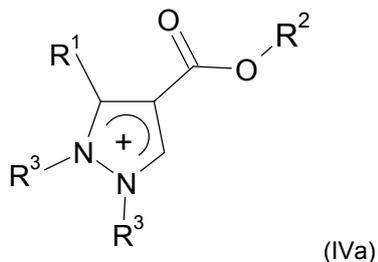
R⁶ es alquilo C₁-C₄;

o R⁴ y R⁵ juntos son alquieno C₂-C₅;

o R⁵ y R⁶ juntos son alquieno C₂-C₅.

- 15 Más preferentemente, R⁴ es H o alquilo C₁-C₄; R⁵ es alquilo C₁-C₄; o R⁴ y R⁵ juntos son alquieno C₂-C₅; y R⁶ es alquilo C₁-C₄. Se prefiere que la amida sea *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida o *N*-metil-2-pirrolidona.

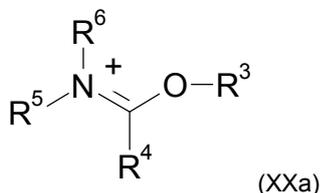
Sin que ello suponga ceñirse a ninguna teoría, se sobreentiende que la interconversión del compuesto de fórmula I y de fórmula IV se produce a través del catión pirazolio. El agente alquilante es preferentemente un agente alquilante fuerte, p. ej., aquel capaz de alquilar un compuesto de fórmula IV para formar el catión pirazolio correspondiente, p. ej., un compuesto de fórmula IVa



- 20 donde R¹, R² y R³ son como se definen para un compuesto de fórmula IV.

- 25 El agente alquilante y la amida están presentes simultáneamente en las reacciones de la invención, p. ej., como una mezcla que comprende el agente alquilante y la amida. Se pueden añadir por separado o simultáneamente. Cuando se añaden simultáneamente, si se desea, se pueden añadir como una sal, p. ej., formada mediante la alquilación de la amida por parte del agente alquilante. De forma análoga, la amida y el agente alquilante pueden formar iones *in situ* que surjan de la alquilación de la amida por parte del agente alquilante, de este modo se crea un "líquido iónico". Es decir, las reacciones de la invención pueden comprender una fase no acuosa que contenga iones dispersos que surjan de la alquilación de la amida por parte del agente alquilante.

- 30 El agente alquilante puede ser aquel que sea capaz de alquilar una amida, preferentemente una amida terciaria, p. ej., para formar un compuesto de fórmula XXa



donde R⁴, R⁵ y R⁶ son como se definen para un compuesto de fórmula XX, y R³ es metilo o etilo.

Preferentemente, las reacciones de la invención emplean un agente metilante o agente etilante, más preferentemente un agente metilante, p. ej., un agente metilante que sea capaz de metilar un compuesto de fórmula IV y/o una amida tal como una amida terciaria, p. ej., un compuesto de fórmula XX. Más preferentemente, el agente metilante es un compuesto de fórmula III en donde R³ es metilo, p. ej., sulfato de dimetilo.

En una realización, el agente alquilante es sulfato de dimetilo y la amida es *N,N*-dimetilformamida. En otra realización, el agente alquilante es sulfato de dimetilo y la amida es *N,N*-dimetilacetamida. En otra realización, el agente alquilante es sulfato de dimetilo y la amida es *N*-metil-2-pirrolidona.

La reacción de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo en un disolvente inerte, preferentemente un disolvente inerte anhidro. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, xileno, mesitileno, *tert*-butilbenceno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, decalina, éter dibutílico, éter dipentílico, éter difenílico y anisol. La reacción de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferentemente sin disolvente, por ejemplo, sin disolvente adicional.

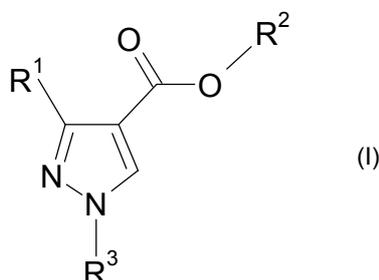
La temperatura de la reacción en la que el compuesto de fórmula IV se convierte en el compuesto de fórmula I puede ser una temperatura de, p. ej., entre 50 y 250°C, p. ej., entre 100 y 200°C, p. ej., entre 140 y 180°C. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a al menos 100°C, al menos 120°C, al menos 140°C, al menos 160°C. Un experto en la técnica será capaz de optimizar la reacción para encontrar la temperatura más adecuada.

El agente alquilante puede estar presente en la reacción en una cantidad comprendida entre 0.05 equivalentes molares y 5 equivalentes molares. Hemos descubierto que al incrementar la concentración de agente alquilante, se incrementa la tasa con la que se produce la interconversión. Sin embargo, unas cantidades mayores de agente alquilante pueden afectar al rendimiento. La cantidad de agente alquilante es preferentemente inferior a 1 equivalente molar. Preferentemente, la cantidad de agente alquilante está comprendida entre 0.2 equivalentes molares y 0.7 equivalentes molares, con preferencia por entre 0.3 equivalentes molares y 0.5 equivalentes molares. Los equivalentes son relativos a la cantidad molar del compuesto de fórmula IV o el compuesto de fórmula IV y el compuesto de fórmula I cuando están ambos presentes.

La amida puede estar presente en la reacción en una cantidad comprendida entre 0.1 equivalentes molares y 10 equivalentes molares, preferentemente entre 0.2 equivalentes molares y 2 equivalentes molares, con preferencia por entre 0.5 equivalentes molares y 1.5 equivalentes molares. Los equivalentes son relativos a la cantidad molar del compuesto de fórmula IV o el compuesto de fórmula IV y el compuesto de fórmula I cuando están ambos presentes. En una realización, el agente alquilante y la amida están presentes en una cantidad catalítica.

WO 2008/145257 describe rutas sintéticas para pirazoles sustituidos *N*-alquilados utilizando metilhidrazina. El uso de metilhidrazina en vez de hidrazina permite sintetizar pirazoles sustituidos *N*-alquilados en los que se introduce un grupo metilo en el átomo de nitrógeno pirazólico deseado, para evitar de este modo la necesidad de un paso independiente para la alquilación. La presente invención proporciona ahora un paso de alquilación que permite sintetizar los isómeros que no sean iso con una regioselectividad alta. Esto hace que la ruta con la hidrazina sea más factible.

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso, p. ej., un proceso regioselectivo, para preparar un compuesto de fórmula I:



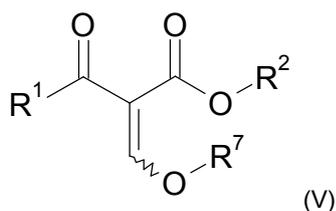
donde R¹ es haloalquilo C₁-C₄;

R² es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R³ es metilo o etilo;

que comprende

a. hacer reaccionar un compuesto de fórmula V:

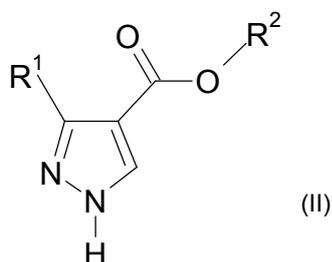


donde R¹ es haloalquilo C₁-C₄;

R² es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

5 R⁷ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

con hidrazina para producir un compuesto de fórmula II:

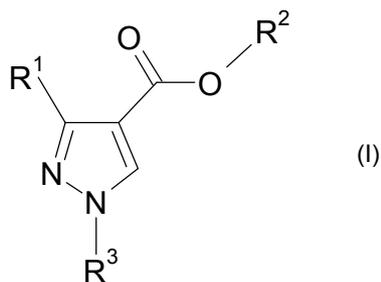


donde R¹ y R² son como se definen para la fórmula I; y

b. hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con un agente alquilante en presencia de una amida.

10 Las definiciones preferidas de R¹, R² y R³ son las mismas que se indican anteriormente, y R⁷ es preferentemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆. Se prefiere que R¹ sea difluorometilo, R² sea alquilo C₁-C₆, p. ej., etilo, R³ sea metilo y R⁷ sea hidrógeno o alquilo C₁-C₆, p. ej., etilo. Preferentemente, el agente alquilante y la amida son como se describieron anteriormente.

15 En otro aspecto, la alquilación de un compuesto de fórmula II y la isomerización se pueden llevar a cabo en pasos independientes. Por consiguiente, en otro aspecto la invención proporciona un proceso, p. ej., un proceso regioselectivo, para preparar un compuesto de fórmula I:



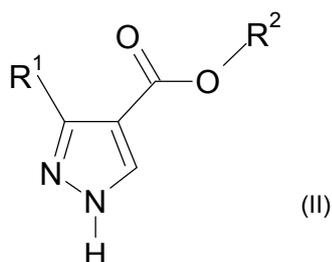
donde R¹ es haloalquilo C₁-C₄;

R² es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

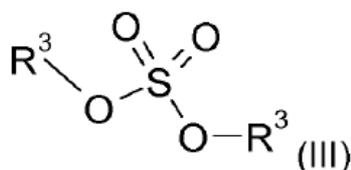
20 R³ es metilo o etilo;

que comprende

b1. hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:

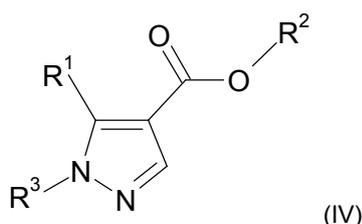


donde R¹ y R² son como se definen para el compuesto de fórmula I; con un agente alquilante de fórmula III;



5

donde R³ es metilo o etilo, para producir una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I y un compuesto de fórmula IV



donde R¹, R² y R³ son como se definen para el compuesto de fórmula I; y

10 b2. hacer reaccionar la mezcla de b1. con un agente alquilante de fórmula III en presencia de una amida.

Las definiciones preferidas de R¹, R² y R³ son las mismas que se indican anteriormente. Se prefiere que R¹ sea difluorometilo, R² sea alquilo C₁-C₆, p. ej., etilo, y R³ sea metilo.

El agente alquilante utilizado en el paso b1. puede ser idéntico o diferente al agente alquilante utilizado en el paso b2.

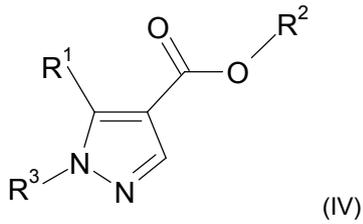
15 La alquilación se puede llevar a cabo en presencia de una base. Las bases adecuadas son, por ejemplo, hidróxidos y carbonatos, p. ej., de metales alcalinos. Los métodos para alquilar compuestos de fórmula II se describen, por ejemplo, en WO 2006/045504.

Los compuestos de fórmula II son conocidos o se pueden preparar utilizando hidrazina de forma análoga a procesos conocidos en la bibliografía. Por ejemplo, tales compuestos se pueden preparar a partir de los ésteres del ácido 3-oxocarboxílico en los que se basan por medio de una síntesis en dos pasos por reacción con ortoformiato de trimetilo y la subsecuente reacción con hidrazina. Tales reacciones se describen, por ejemplo, en JP-2000-044541. Otra ruta sintética para la preparación de compuestos de fórmula II se describe en JP-2001-322983, donde, por ejemplo, se prepara el éster etílico del ácido 3-trifluorometil-1*H*-pirazol-4-carboxílico a partir del éster etílico del ácido 3-cloro-4,4,4-trifluoro-2-formil-2-butenico por reacción con hidrazina. Además, WO 2006/045504 discute procedimientos que se pueden emplear para producir compuestos de fórmula II a partir de compuestos de fórmula V utilizando hidrazina. Los compuestos de fórmula III y XX se comercializan.

20

25

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un agente alquilante y una amida, p. ej., como catalizador, en la conversión de un compuesto de fórmula IV:

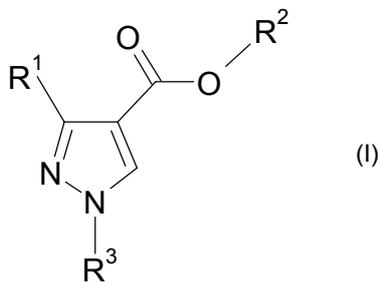


donde R¹ es haloalquilo C₁-C₄,

R² es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R³ es metilo o etilo;

5 en un compuesto de fórmula I:

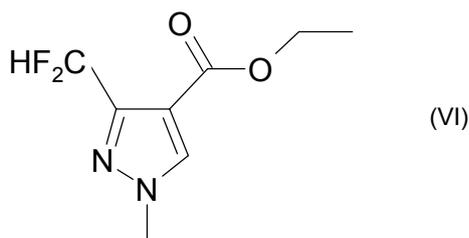


donde R¹, R² y R³ son como se definen para el compuesto de fórmula IV.

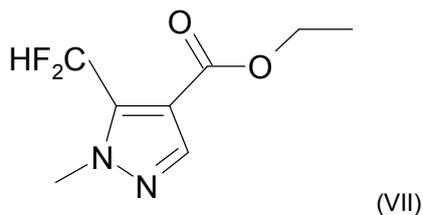
10 Las definiciones preferidas de R¹, R² y R³ son las mismas que se indican anteriormente. Se prefiere que R¹ sea difluorometilo, R² sea alquilo C₁-C₆, p. ej., etilo, y R³ sea metilo. Preferentemente, el agente alquilante y la amida son como se describieron anteriormente.

En otro aspecto, se proporciona un catalizador, p. ej. para convertir un compuesto de fórmula IV en un compuesto de fórmula I, que comprende un agente alquilante y una amida. Preferentemente, el agente alquilante y la amida son como se describieron anteriormente. Este tipo de catalizador existirá normalmente como un líquido iónico.

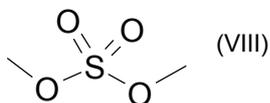
15 En otro aspecto de la invención se proporciona un proceso, p. ej., un proceso regioselectivo, para preparar un compuesto de fórmula VI:



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII:

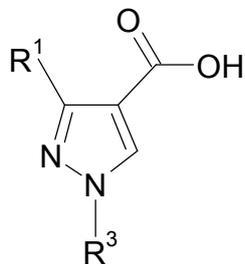


con un compuesto de fórmula VIII:



en presencia de una amida seleccionada entre dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y *N*-metil-2-pirrolidona.

Los compuestos de fórmula I se pueden convertir posteriormente en el ácido correspondiente. Tales compuestos también pueden ser intermedios útiles en la producción de fungicidas, remítase, p. ej., a WO 2008/145257. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I se pueden convertir en compuestos de fórmula IX:

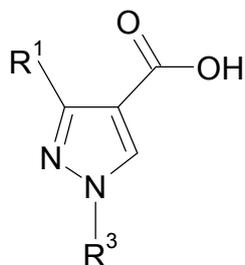


5 (IX)

donde R^1 y R^3 son como se definen para el compuesto de fórmula I;

hidrolizando el compuesto de fórmula I.

Por consiguiente, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula IX:



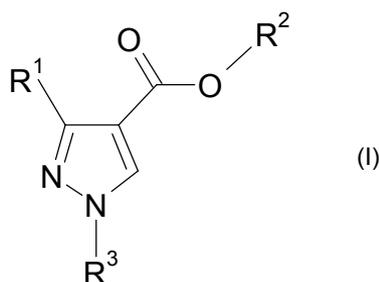
(IX)

10 donde R^1 es haloalquilo C_1-C_4 ; y

R^3 es metilo o etilo;

que comprende

1. preparar un compuesto de fórmula I:



(I)

15 donde R^1 y R^3 son como se definen para el compuesto de fórmula IX; y

R^2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

de acuerdo con la invención; y

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

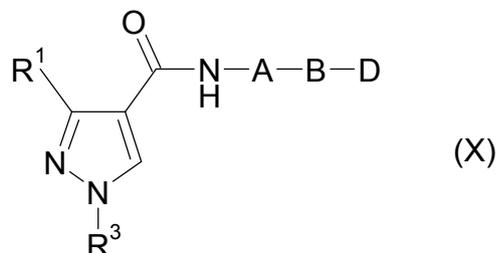
20 Las definiciones preferidas de R^1 , R^2 y R^3 son las mismas que se indican anteriormente. Se prefiere que R^1 sea difluorometilo, R^2 sea alquilo C_1-C_6 , p. ej., etilo, y R^3 sea metilo.

La hidrólisis del compuesto de fórmula I se puede conseguir realizando los siguientes pasos:

i) saponificación de dicho compuesto *in situ* para inducir la formación de un compuesto de fórmula I por

- ii) adición de una base para formar el anión del compuesto de fórmula IX;
 ii') adición de un ácido para formar el compuesto de fórmula IX;
 p. ej., como se describe en WO 2008/145257.

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula X:



donde R¹ es haloalquilo C₁-C₄;

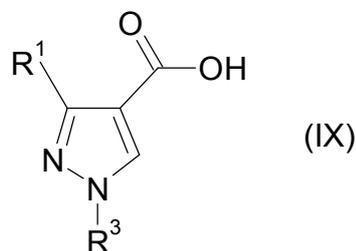
R³ es metilo o etilo;

A es tienilo, fenilo o etileno, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, metilo y metoxi;

- 10 B es un enlace directo, ciclopropileno, un biciclo[2.2.1]heptan- anelado o anillo biciclo[2.2.1]hepténico;

D es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alquilideno C₁-C₆, haloalquilideno C₁-C₆, fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y trihalometilto;

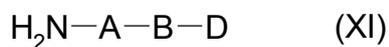
que comprende proporcionar un compuesto de fórmula IX:



donde R¹ es haloalquilo C₁-C₄ y R³ es metilo o etilo;

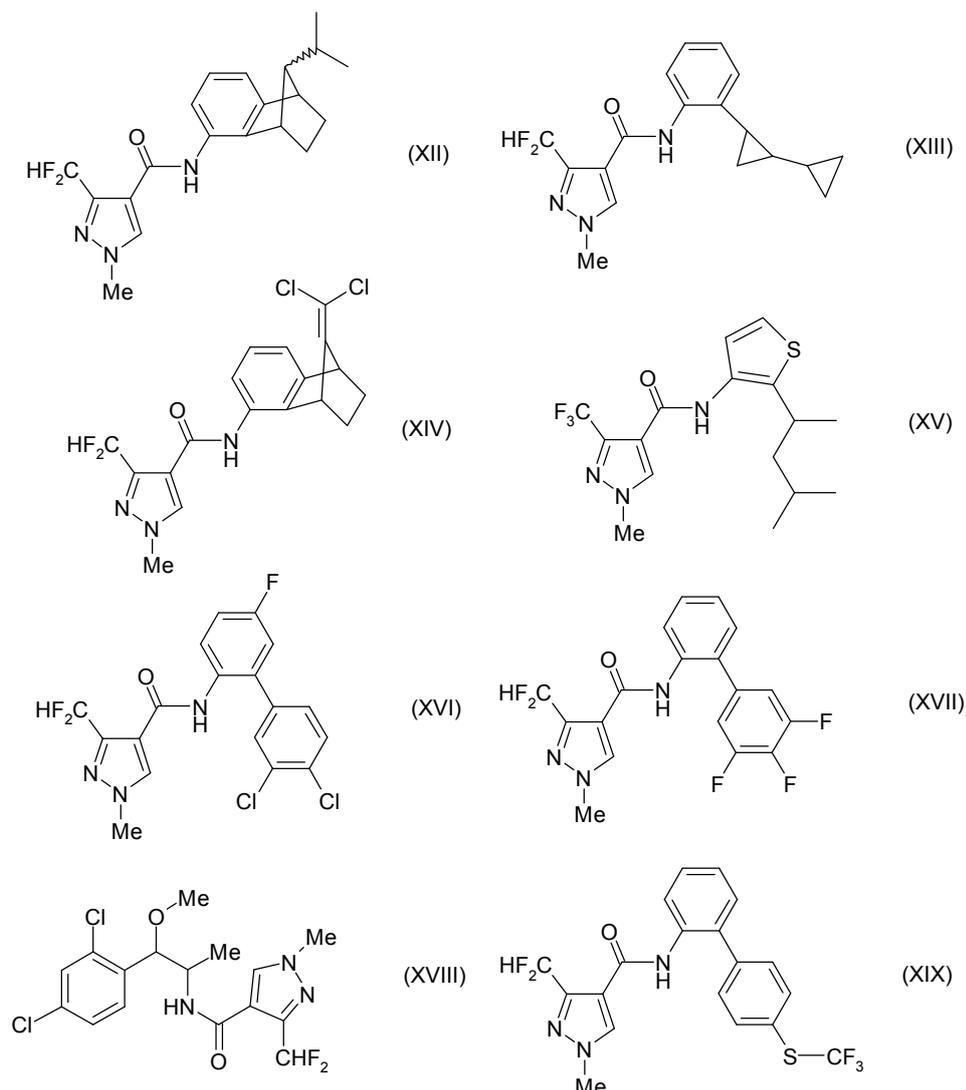
de acuerdo con los procesos que se describen anteriormente; y

hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX o el haluro de acilo correspondiente con un compuesto de fórmula XI:



- 20 donde A, B y D son como se definen para el compuesto de fórmula X.

El compuesto de fórmula X es preferentemente un compuesto de fórmula XII (isopirazam), un compuesto de fórmula XIII (sedaxano), un compuesto de fórmula XIV, un compuesto de fórmula XV (pentiopirad), un compuesto de fórmula XVI (bixafeno), un compuesto de fórmula XVII (fluxapiroxad), un compuesto de fórmula XVIII o un compuesto de fórmula XIX:



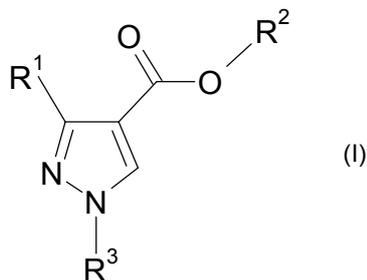
El paso de hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX o el haluro de acilo correspondiente con un compuesto de fórmula XI se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos conocidos, p. ej., como los que se describen en WO 2004/035589 o WO 2009/135860. Por ejemplo, el compuesto de fórmula IX se puede tratar con un agente halogenante, tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, fosgeno, SF₄, DAST, deoxofluor o bromuro de tionilo para proporcionar el haluro de acilo, p. ej., el cloruro de acilo, que a continuación se puede hacer reaccionar con el compuesto de fórmula XI en presencia de una base adecuada, p. ej., LiOH, KOH, NaOH, NEt₃, NaHCO₃, KHCO₃, Na₂CO₃ o K₂CO₃, p. ej., en un disolvente tal como tolueno, xilenos, diclorometano, acetato de etilo o DMF, p. ej., a una temperatura comprendida entre -10 °C y 30 °C.

5 Isopirazam, sedaxano, pentiopirad, fluxaproxad y bixafeno son fungicidas conocidos. El compuesto de fórmula XIV se describe, p. ej., en WO 2007/048556; el compuesto de fórmula XVIII se describe, p. ej., en WO 2010/000612; y el compuesto de fórmula XIX se describe, p. ej., en WO 2008/053044.

Hemos observado que los compuestos de fórmula I y fórmula IV tienen puntos de ebullición diferentes, lo cual se puede aprovechar para separar el compuesto de fórmula I del compuesto de fórmula IV. Por lo tanto, el proceso puede comprender separar una mezcla de compuestos de fórmula I y fórmula IV mediante destilación. Por ejemplo, iso-DFPE tiene un punto de ebullición de aproximadamente 95°C/10 mbar, mientras que DFPE tiene un punto de ebullición de aproximadamente 120°C/1 mbar. Este paso de separación se puede llevar a cabo una vez finalizada la isomerización o se puede llevar a cabo a la vez que la isomerización, p. ej., cuando el proceso es continuo. El compuesto de fórmula I se puede purificar mediante cristalización.

20 La Tabla 1 muestra ejemplos de compuestos de fórmula I de la invención.

Tabla 1: Compuestos de fórmula (I)



Comp. N.º	R ₁	R ₂	R ₃
A1	CF ₂ H	CH ₂ CH ₃	CH ₃
A2	CF ₂ H	CH ₃	CH ₃
A3	CF ₂ H	CH ₃	CH ₂ CH ₃
A4	CF ₂ H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
A5	CF ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃
A6	CF ₃	CH ₃	CH ₃
A7	CF ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃
A8	CF ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃

5 A continuación, la presente invención se describirá mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Los expertos en la técnica enseguida reconocerán variaciones adecuadas para los procedimientos tanto en lo que respecta a los reactivos como a las condiciones de reacción y las técnicas.

Todos los aspectos y características preferidas de la invención se pueden intercombinar, salvo que sea evidente que esto no es posible.

Figuras

Figura 1

10 La Figura 1 muestra que el 5-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) se convierte en 3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) en condiciones de acuerdo con la invención. El eje de las Y indica la cantidad de DFPE como una proporción de la cantidad combinada de DFPE e iso-DFPE. El eje de las X indica el tiempo. Los detalles experimentales se describen en el Ejemplo 8. DMF es dimetilformamida, NMP es *N*-metil-2-pirrolidona, DMA es *N,N*-dimetilacetamida, DMS es sulfato de dimetilo. "0.5 eq. de DMF/DMS" se refiere a la sal de DMF/DMS preformada que se describe en el Ejemplo 1, es decir, mediante el tratamiento de 0.5 equivalentes molares de DMF y 0.5 equivalentes molares de DMS respecto a la cantidad combinada de DFPE e iso-DFPE.

Figura 2

20 La Figura 2 muestra que el 5-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) se convierte en 3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) en condiciones de acuerdo con la invención. El eje de las Y indica la cantidad de DFPE como una proporción de la cantidad combinada de DFPE e iso-DFPE. El eje de las X indica el tiempo. Los detalles experimentales se describen en el Ejemplo 9.

EjemplosEjemplo 1:

Preparación de una sal de amida/sulfato de dimetilo: se calientan sulfato de dimetilo (1 equivalente molar) y amida (1.2 equivalentes molares) hasta 70 °C durante 1.5 horas. Una vez enfriada, la solución resultante está disponible para su uso.

Ejemplo 2:

Se agitó una solución de 5-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) (~98%, 56.1 g, 0.27 mol) y dimetilformamida (27.1 g, 0.37 mol) a temperatura ambiente. Se añadió sulfato de dimetilo (12.1 g, 0.10 mol). La solución resultante se calentó gradualmente hasta 160 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas. A continuación, la solución se calentó gradualmente hasta 170 °C en 30 minutos y se mantuvo a esta temperatura durante 1.5 horas más durante un tiempo de reacción total de 6 horas a ≥ 160 °C. El análisis cuantitativo por CG de la masa de reacción indicó que los rendimientos de la solución eran 49.8 g de 3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) y 5.4 g de iso-DFPE.

Ejemplo 3:

Se agitó una solución de 5-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) (>99%, 2.04 g, 0.01 mol), sal de *N,N*-dimetilformamida/sulfato de dimetilo (1.00 g, 0.005 mol) y *N,N*-dimetilformamida (0.37 g, 0.005 mol) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó gradualmente hasta 160 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 7 horas. La conversión en 3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) fue de aproximadamente un 95.7%.

Ejemplo 4:

Se agitó una solución de 5-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) (>99%, 2.04 g, 0.01 mol), sal de *N*-metil-2-pirrolidona/sulfato de dimetilo (1.12 g, 0.005 mol) y *N*-metil-2-pirrolidona (0.50 g, 0.005 mol) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó gradualmente hasta 160 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 7 horas. La conversión en 3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) fue de aproximadamente un 93.5%.

Ejemplo 5:

Se agitó una solución de 5-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) (>99%, 2.04 g, 0.01 mol), sal de *N,N*-dimetilacetamida/sulfato de dimetilo (1.06 g, 0.005 mol) y *N,N*-dimetilacetamida (0.44 mg, 0.005 mol) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó gradualmente hasta 160 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 7 horas. La conversión en 3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) fue de aproximadamente un 82.2%.

Ejemplo 6:

A 147.2 g de una mezcla cruda de 5-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) y 3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) (iso-DFPE: 50.1 g; DFPE: 85.3 g) se añadieron 43.8 g de *N,N*-dimetilformamida y 12.6 g de sulfato de dimetilo. La solución resultante se calentó gradualmente hasta 160 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas. A continuación, la solución se calentó gradualmente hasta 170 °C en 30 minutos y se mantuvo a esta temperatura durante 1.5 horas más durante un tiempo de reacción total de 6 horas a ≥ 160 °C. El análisis cuantitativo por CG de la masa de reacción indicó que los rendimientos de la solución eran 120.1 g de DFPE y 9.1 g de iso-DFPE. A continuación, el iso-DFPE que no había reaccionado se eliminó por destilación y se recicló en el siguiente lote. El producto crudo de DFPE del fondo del destilador se disolvió en tolueno y se puede emplear directamente en el siguiente paso, p. ej., hidrólisis, sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo 7:

A 1.9 g de 3-difluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo (NHDFPE) se añadieron 2.5 g de sal de *N,N*-dimetilformamida/sulfato de dimetilo. La mezcla se calentó hasta 160 °C y se agitó durante 7 horas. La relación isomérica de 3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE): 5-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) al final del tiempo de reacción basada en el análisis por CG fue de 98:2.

Ejemplo 8:

En cada reactor de un bloque de reacción con múltiples recipientes se introdujeron 2.0 g (10 mmol) de 5-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) y sal de amida/sulfato de dimetilo. El bloque de reacción se calentó hasta 170 °C y se agitó durante 8 horas. Se tomaron muestras periódicamente para el análisis por CG. Los resultados se muestran en la Figura 1.

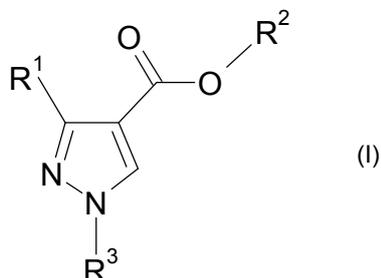
Ejemplo 9:

ES 2 615 729 T3

En cada reactor de un bloque de reacción con múltiples recipientes se introdujeron 2.0 g (10 mmol) de 5-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DPFE) y sal de DMF/sulfato de dimetilo (1.0-2.5 mmol) y 0.7 g de DMF (10 mmol). El bloque de reacción se calentó hasta 150°C y se agitó durante 8 horas. Se tomaron muestras periódicamente para el análisis por CG. Los resultados se muestran en la Figura 2.

REIVINDICACIONES

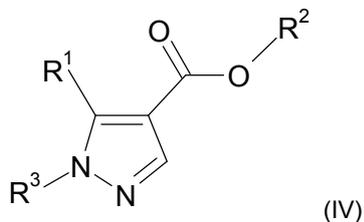
1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:



donde R¹ es haloalquilo C₁-C₄;

5 R² es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y R³ es metilo o etilo;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV:



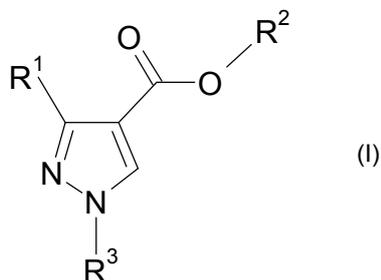
donde R¹, R² y R³ son como se definen para el compuesto de fórmula I;

10 con un agente metilante o etilante en presencia de una amida.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el proceso es para incrementar la proporción de un compuesto de fórmula I en una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I y un compuesto de fórmula IV.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde la amida está presente en una cantidad de 0.1 equivalentes molares a 10 equivalentes molares en función de la cantidad del compuesto de fórmula IV y el compuesto de fórmula I.

4. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar un compuesto de fórmula I:

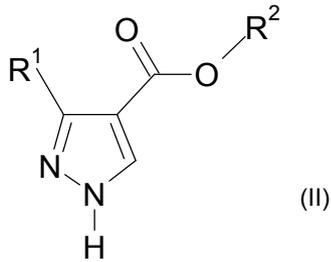


donde R¹ es haloalquilo C₁-C₄;

R² es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

20 R³ es metilo o etilo;

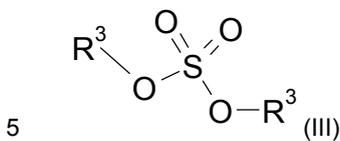
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



donde R¹ y R² son como se definen para el compuesto de fórmula I;

con un agente alquilante y una amida;

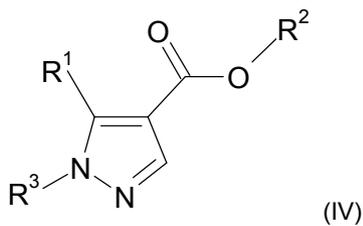
donde el agente alquilante es un compuesto de fórmula III:



donde R³ es metilo o etilo;

donde el proceso comprende *N*-alquilar el compuesto de fórmula II e

isomerizar el compuesto de fórmula IV

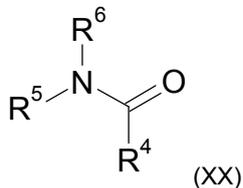


10 donde R¹, R² y R³ son como se definen para el compuesto de fórmula I;

producido a partir de la alquilación sustancialmente al mismo tiempo;

donde la amida está presente en una cantidad de 0.1 equivalentes molares a 10 equivalentes molares en función de la cantidad del compuesto de fórmula IV y el compuesto de fórmula I.

15 5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la amida es un compuesto de fórmula XX:



donde R⁴ es H o alquilo C₁-C₄;

R⁵ es alquilo C₁-C₄;

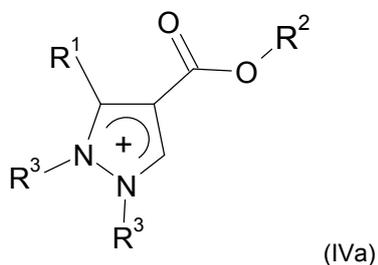
R⁶ es alquilo C₁-C₄;

20 o R⁴ y R⁵ juntos son alqueno C₂-C₅;

o R⁵ y R⁶ juntos son alqueno C₂-C₅.

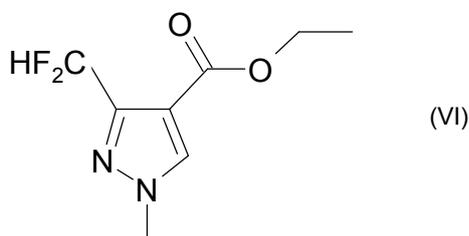
6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la amida es dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidona o *N,N*-dimetilacetamida.

7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el agente alquilante es capaz de alquilar un compuesto de fórmula IV tal como se define en la reivindicación 1 para formar un compuesto de fórmula IVa

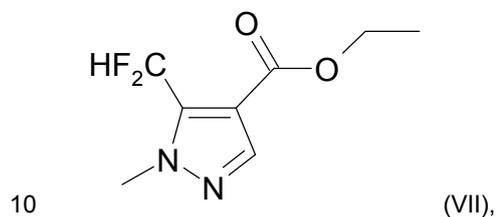


5 donde R¹, R² y R³ son como se definen para un compuesto de fórmula IV en la reivindicación 1.

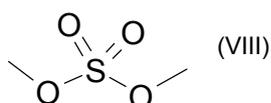
8. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el proceso es para preparar un compuesto de fórmula VI:



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII:

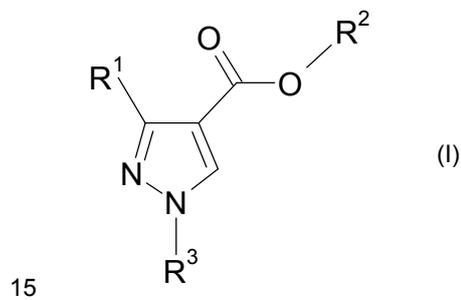


con un compuesto de fórmula VIII:



en presencia de una amida seleccionada entre dimetilformamida, *N*-metil-2-pirrolidona y *N,N*-dimetilacetamida.

9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para preparar un compuesto de fórmula I:



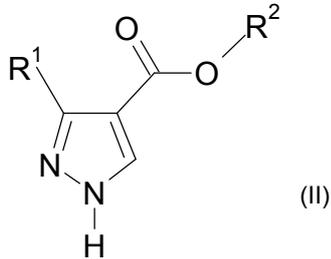
donde R¹ es haloalquilo C₁-C₄;

R² es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R³ es metilo o etilo;

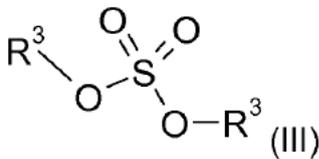
que comprende

b1. hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



donde R¹ y R² son como se definen para el compuesto de fórmula I; con un agente alquilante de fórmula III:

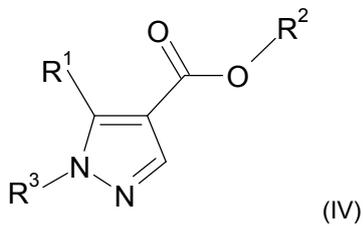
5



donde R³ es metilo o etilo;

para producir una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I y un compuesto de fórmula IV

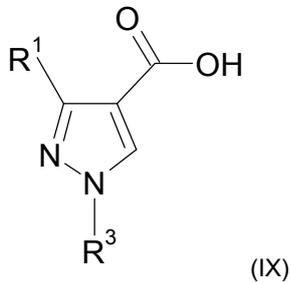
10



donde R¹, R² y R³ son como se definen para el compuesto de fórmula I; y

b2. hacer reaccionar la mezcla de b1. con un agente alquilante de fórmula III en presencia de una amida.

10. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula IX:

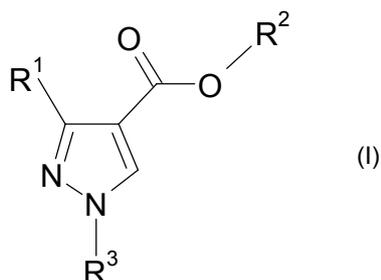


15 donde R¹ es haloalquilo C₁-C₄ y

R³ es metilo o etilo;

que comprende

1. preparar un compuesto de fórmula I:



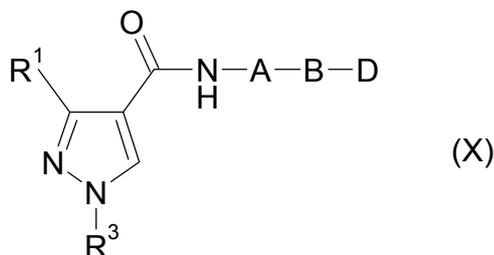
donde R^1 y R^3 son como se definen para el compuesto de fórmula IX; y

R^2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9; y

5 2. hidrolizar el compuesto de fórmula I para producir el compuesto de fórmula IX.

11. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula X:



donde R^1 es haloalquilo C_1-C_4 ;

R^3 es metilo o etilo;

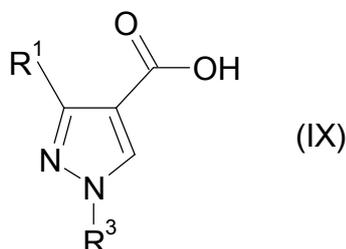
10 A es tienilo, fenilo o etileno, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, metilo y metoxi;

B es un enlace directo, ciclopropileno, un biciclo[2.2.1]heptan- anelado o anillo biciclo[2.2.1]hepténico;

D es hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alquilideno C_1-C_6 , haloalquilideno C_1-C_6 , fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno y trihalometilitio;

15

que comprende proporcionar un compuesto de fórmula IX:



donde R^1 es haloalquilo C_1-C_4 y R^3 es metilo o etilo;

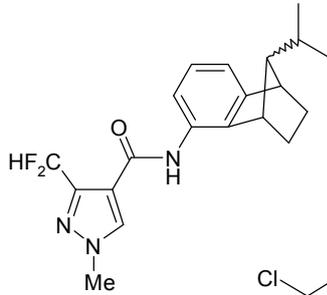
de acuerdo con el proceso tal como se define en la reivindicación 10; y

20 hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX o el haluro de acilo correspondiente con un compuesto de fórmula XI:

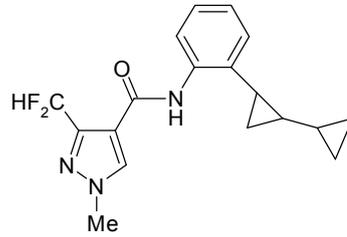


donde A, B y D son como se definen para el compuesto de fórmula X.

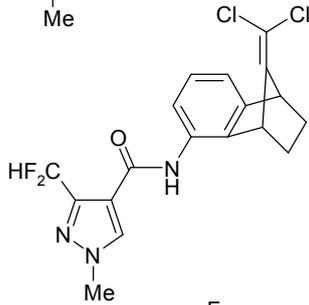
12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, donde el compuesto de fórmula X es un compuesto de fórmula XII (isopirazam), un compuesto de fórmula XIII (sedaxano), un compuesto de fórmula XIV, un compuesto de fórmula XV (pentiopirad), un compuesto de fórmula XVI (bixafeno), un compuesto de fórmula XVII (fluxapiroxad), un compuesto de fórmula XVIII o un compuesto de fórmula XIX:



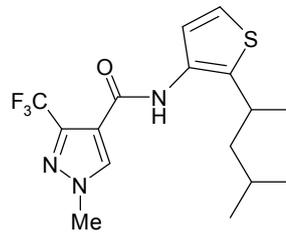
(XII)



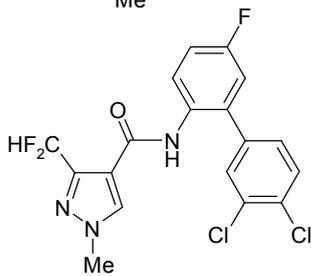
(XIII)



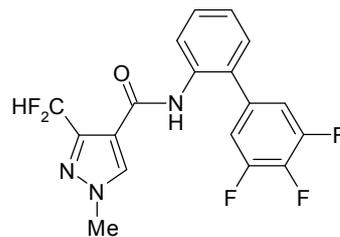
(XIV)



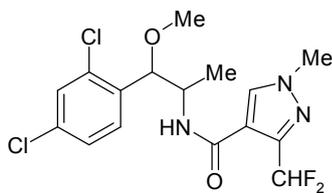
(XV)



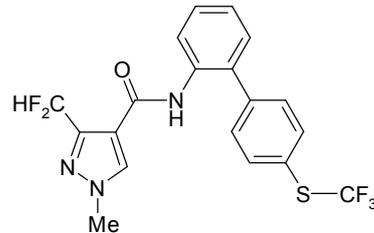
(XVI)



(XVII)



(XVIII)



(XIX)

5

13. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde

R¹ es difluorometilo o trifluorometilo;

R² es alquilo C₁-C₆; y

R³ es metilo.

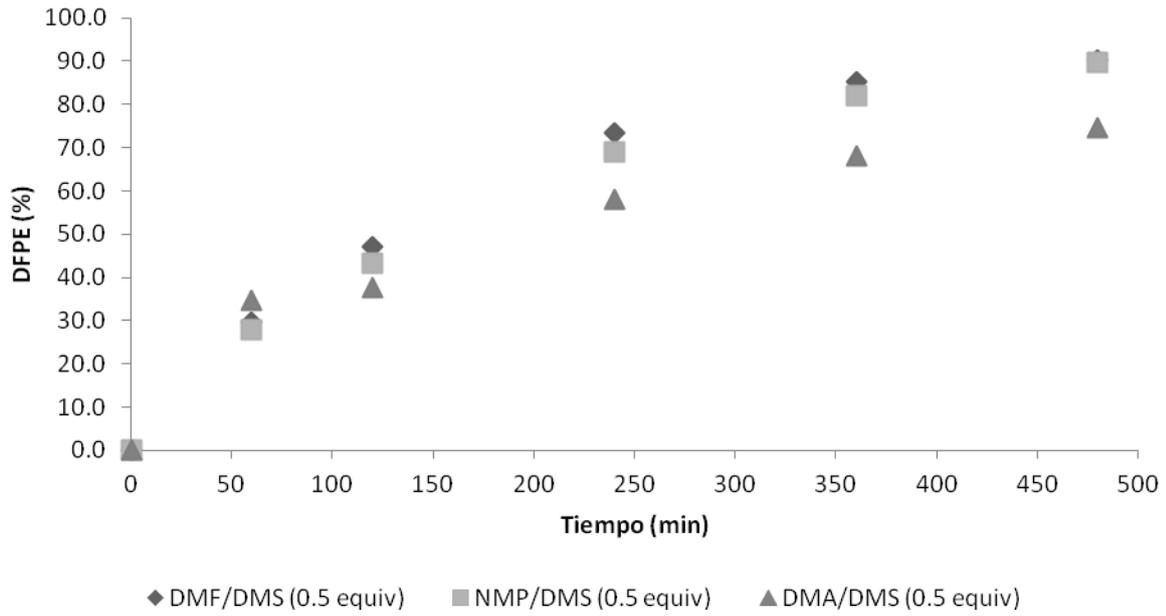


Figura 1

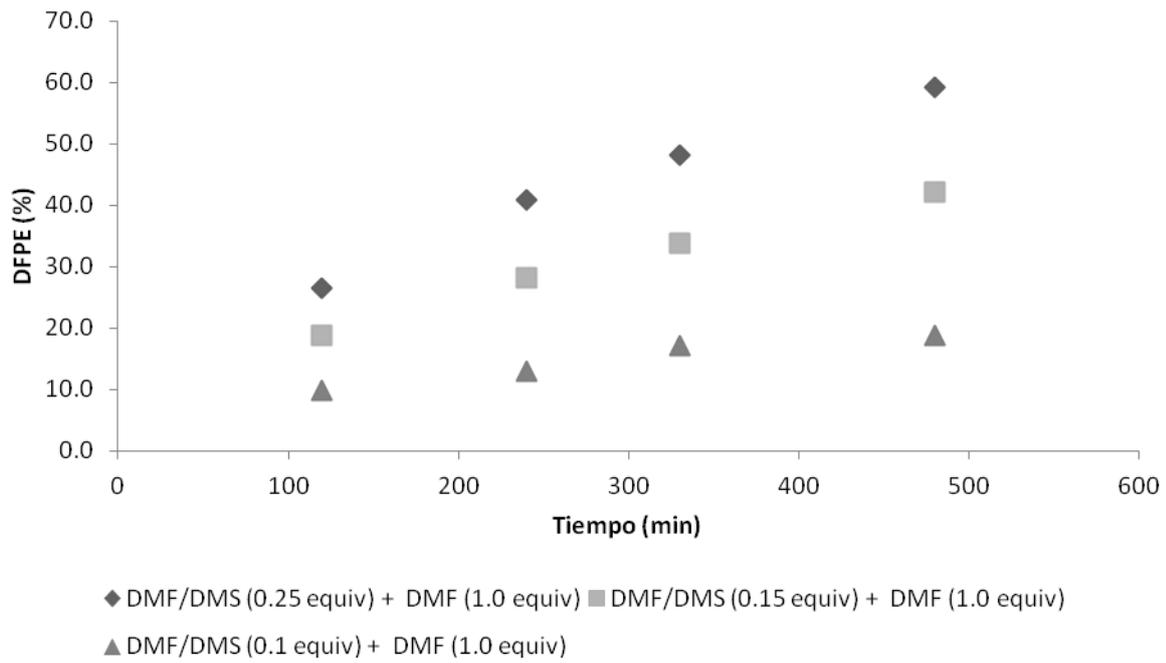


Figura 2