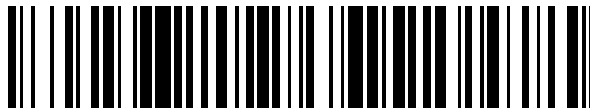


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 700**

51 Int. Cl.:

C07C 227/16 (2006.01)

C07C 229/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2008 PCT/EP2008/007612**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2009 WO09043444**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2008 E 08802162 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2195284**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-dihaloacil-3-amino-acrílico**

30 Prioridad:

26.09.2007 EP 07117232

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

31.07.2017

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
ALFRED-NOBEL-STRASSE 50
40789 MONHEIM, DE**

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII y
LUI, NORBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 627 700 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-dihaloacil-3-amino-acrílico

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de ésteres de ácido 2-dihaloacil-3-amino-acrílico sin clorhidrato mediante reacción de fluoruros de ácido con derivados de ácido dialquilaminoacrílico.

- 5 Los ésteres de ácido 2-dihaloacil-3-amino-acrílico de la Fórmula (I) son productos intermedios valiosos para la preparación de derivados de ácido pirazolilcarboxílico sustituidos con dihalometilo que pueden servir de precursores de principios activos fungicidas (compárese con el documento WO 03/070705).

10 Por Tetrahedron Lett. 1996, 37, 8751-8754 ya se sabe que se obtienen ésteres de ácido aminoacrílico trihaloacilados cuando se hacen reaccionar las correspondientes cloroacroleínas con una amina sustituida. A este respecto, las cloroacroleínas necesarias como sustancias de partida se obtienen a partir de los correspondientes trihaloacetoacetatos mediante reacción de Vilsmeier. Este procedimiento por un lado tiene la desventaja de que en la reacción de Vilsmeier se tiene que emplear tricloruro de óxido de fósforo y, por otro lado, los rendimientos globales no son satisfactorios a gran escala.

15 El documento EP-A-1 000 926 enseña que se obtienen trihaloacilaminopropenoatos al hacer reaccionar trihaloacetoacetatos con acetales de dialquilformamida. En este caso es desventajoso que como producto secundario aparece el compuesto desacilado y se tiene que separar del producto deseado, lo que conduce a costes adicionales y pérdidas de rendimiento.

20 El documento WO 03/051820 enseña que se pueden obtener derivados de ácido 2-perhaloacil-3-aminoacrílico al hacer reaccionar ésteres de ácido 3-aminoacrílico con anhídridos de ácido perhaloalquilcarboxílico. El procedimiento descrito, sin embargo, no es adecuado para preparar derivados de ácido aminoacrílico sustituidos con dihalocilo, ya que en presencia de un hidrógeno α , en presencia de trietilamina, se escinde cloruro de hidrógeno. Los dihalocetenos que se generan así son compuestos muy inestables (compárese con J. Org. Chem. 1968, 33, 816), que tienden a la polimerización.

25 Por el documento WO 2005/042468 se sabe que se pueden obtener derivados de ácido 2-perhaloacil-3-aminoacrílico al hacer reaccionar éster de ácido 3-aminoacrílico con halogenuros de ácido en presencia de una base orgánica. En estos procedimientos se generan en cantidades equimolares sales, por ejemplo, clorhidratos, que se tienen que separar del producto mediante filtración o tratamiento acuoso. Cuando en lo sucesivo, en relación con la invención, se usa el término "clorhidratos", el término comprende todas las impurezas que se producen debido a la reacción con la base, por ejemplo, clorhidratos, HCl, otras sales. Sin embargo, únicamente mediante filtración no se puede producir una separación completa de los productos de los clorhidratos, de tal manera que quedan ciertas cantidades de los clorhidratos en el producto. También un tratamiento acuoso es inadecuado en muchos casos, ya que numerosos ácidos 2-perhaloacil-3-aminoacrílicos, tales como por ejemplo ácido 2,2-difluoroacetil-3-amino-
30 acrílico, son sensibles a hidrólisis.

Además, el uso de una base orgánica encarece el procedimiento y conduce a desechos adicionales.

35 Sin embargo, la retirada completa de los clorhidratos de los ésteres de ácido 2-perhaloacil-3-aminoacrílicos es de gran importancia para la síntesis, ya que en su reacción con alquilhidrazinas se ve perjudicada la regioselectividad del cierre de anillo debido a la presencia de HCl o clorhidratos. Así se ha observado que en el caso de la presencia de cantidades incluso muy pequeñas de clorhidratos crece la proporción del pirazol de ácido 5-haloalquil-4-carboxílico regioisomérico indeseado de forma sobreproporcional.

40 Así, por ejemplo, el documento US 5.498.624 enseña que se pueden obtener derivados de 3-difluorometil-pirazol cuando se hacen reaccionar 3-alcoxiacrilatos de 2-(difluoroacetilo) con hidrazinas en disolventes próticos. También aquí los rendimientos del procedimiento son insuficientes, ya que en un elevado porcentaje se producen los pirazoles isoméricos indeseados y en el aislamiento del isómero deseado se generan pérdidas adicionales. Por tanto, la aplicación técnica de un procedimiento de este tipo apenas es posible por motivos económicos.

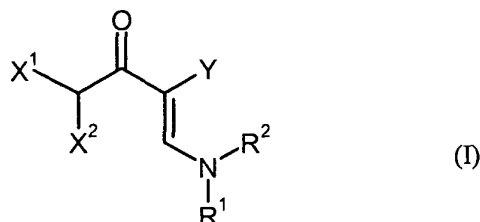
45 En la reacción de cierre de anillo de alcoxiacrilatos con derivados de hidrazina se produce en un alto porcentaje (hasta el 88 %) el pirazol de ácido 5-haloalquil-4-carboxílico no deseado (compárese con J. Het. Chem. 1987, 24, 693).

50 Los alcoxiacrilatos de dihalometilo se preparan a partir de éster acetoacético dihalogenado. Los ésteres acetoacéticos dihalogenados no están disponibles en el mercado y su preparación es técnicamente exigente, ya que requiere, por ejemplo, el empleo de ceteno. Por tanto, los compuestos no se pueden preparar de forma económica.

Por el documento WO 03/051820 se sabe que se pueden hacer reaccionar derivados de ácido 2-perhaloacil-3-aminoacrílico con hidrazinas hasta dar pirazoles sustituidos con 3-perhalógeno. Mediante el uso de un disolvente aprótico se puede reducir ciertamente la formación del isómero indeseado, pero en el caso de la aplicación a los compuestos dihalogenados de acuerdo con la invención la misma sigue siendo considerable.

Por lo tanto, la presente invención se basaba en el objetivo de poner a disposición procedimientos nuevos y más económicos mediante los cuales se pudieran obtener con un alto rendimiento total los ésteres de ácido 2-dihaloacil-3-aminoacrílicos que están exentos de las impurezas de clorhidrato que se han descrito anteriormente.

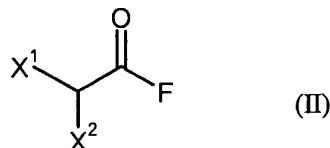
5 El objetivo se resolvió mediante un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 2-dihaloacil-3-aminoacrílico de Fórmula (I)



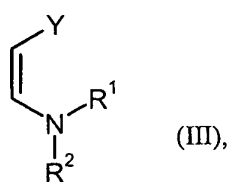
en la que

- 10 R^1 y R^2 independientemente entre sí están seleccionados de restos alquilo C_{1-12} , arilo C_{5-18} , alquilarilo C_{7-19} o arilalquilo C_{7-19} ; o
- R^1 y R^2 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros que puede contener dado el caso uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y un grupo SO_2 ;
- 15 Y está seleccionado de $(C=O)OR^3$, CN y $(C=O)NR^4R^5$, estando seleccionados R^3 , R^4 y R^5 independientemente entre sí de restos alquilo C_{1-12} , arilo C_{5-18} , alquilarilo C_{7-19} o arilalquilo C_{7-19} y R^4 y R^5 junto con el átomo de N al que están unidos y/u otros átomos que están seleccionados de C, N, O y S pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que puede estar sustituido con restos alquilo C_{1-6} ;
- X^1 y X^2 se refieren independientemente entre sí a flúor, cloro, bromo o yodo,

mediante reacción de fluoruros de ácido de Fórmula (II)



20 en la que X^1 y X^2 tienen los significados que se han mencionado anteriormente con derivados de ácido 3-aminoacrílico de Fórmula (III)



en la que R^1 , R^2 e Y tienen los significados que se han mencionado anteriormente, caracterizado porque la reacción se realiza en ausencia de bases.

Definiciones generales

- 25 En relación con la presente invención, el término halógenos (X), al menos que se defina de otro modo, comprende los elementos que están seleccionados del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo y yodo, usándose de forma preferente flúor, cloro y bromo y de forma particularmente preferente flúor y cloro.
- Los grupos dado el caso sustituidos pueden estar sustituidos una o varias veces, pudiendo ser los sustituyentes iguales o distintos en el caso de múltiples sustituciones.
- 30 Los grupos alquilo sustituidos con uno o varios átomos de halógeno (-X) están seleccionados por ejemplo de trifluorometilo (CF_3), difluorometilo (CHF_2), CF_3CH_2 , $ClCH_2$, CF_3CCl_2 , CF_3CHF .
- Los grupos alquilo en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de otro modo, son grupos hidrocarburo saturados, lineales, ramificados o cíclicos.
- 35 La definición alquilo C_{1-12} comprende el mayor intervalo definido en el presente documento para un grupo alquilo. En particular, esta definición comprende por ejemplo los significados metilo, etilo, *n*-, *iso*-propilo, *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-

butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, *n*-heptilo, *n*-nonilo, *n*-decilo, *n*-undecilo, *n*-dodecilo.

Los grupos alquenilo en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de otro modo, son grupos hidrocarburo lineales, ramificados o cíclicos que contienen al menos una insaturación simple (doble enlace).

5 La definición alquenilo C₂-C₁₂ comprende el mayor intervalo definido en el presente documento para un grupo alquenilo. En particular, esta definición comprende por ejemplo los significados vinilo; alilo (2-propenilo), isopropenilo (1-metiletenilo); but-1-enilo (crotilo), but-2-enilo, but-3-enilo; hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, hex-5-enilo; hept-1-enilo, hept-2-enilo, hept-3-enilo, hept-4-enilo, hept-5-enilo, hept-6-enilo; oct-1-enilo, oct-2-enilo, oct-3-enilo, oct-4-enilo, oct-5-enilo, oct-6-enilo, oct-7-enilo; non-1-enilo, non-2-enilo, non-3-enilo, non-4-enilo, non-5-enilo, non-6-enilo, non-7-enilo, non-8-enilo; dec-1-enilo, dec-2-enilo, dec-3-enilo, dec-4-enilo, dec-5-enilo, dec-6-enilo, dec-7-enilo, dec-8-enilo, dec-9-enilo; undec-1-enilo, undec-2-enilo, undec-3-enilo, undec-4-enilo, undec-5-enilo, undec-6-enilo, undec-7-enilo, undec-8-enilo, undec-9-enilo, undec-10-enilo; dodec-1-enilo, dodec-2-enilo, dodec-3-enilo, dodec-4-enilo, dodec-5-enilo, dodec-6-enilo, dodec-7-enilo, dodec-8-enilo, dodec-9-enilo, dodec-10-enilo, dodec-11-enilo; buta-1,3-dienilo, penta-1,3-dienilo.

15 Los grupos alquinilo en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de otro modo, son grupos hidrocarburo lineales, ramificados o cíclicos que contienen al menos una doble insaturación (triple enlace).

La definición alquinilo C₂-C₁₂ comprende el mayor intervalo definido en el presente documento para un grupo alquinilo. En particular, esta definición comprende por ejemplo los significados etinilo (acetilenilo); prop-1-inilo y prop-2-inilo.

20 Los grupos arilo en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de otro modo, son grupos hidrocarburo aromático que pueden presentar uno, dos o varios heteroátomos que están seleccionados de O, N, P y S.

La definición arilo C₅-C₁₈ comprende el mayor intervalo definido en el presente documento para un grupo arilo con 5 a 18 átomos. En particular, esta definición comprende por ejemplo los significados ciclopentadienilo, fenilo, cicloheptatrienilo, ciclooctatetraenilo, naftilo y antraceno.

25 Los grupos arilalquilo (grupos aralquilo) en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de otro modo, son grupos alquilo sustituidos por grupos arilo que pueden presentar una cadena de alquileo C₁₋₈ y que pueden presentar en la estructura de arilo uno o varios heteroátomos que están seleccionados de O, N, P y S.

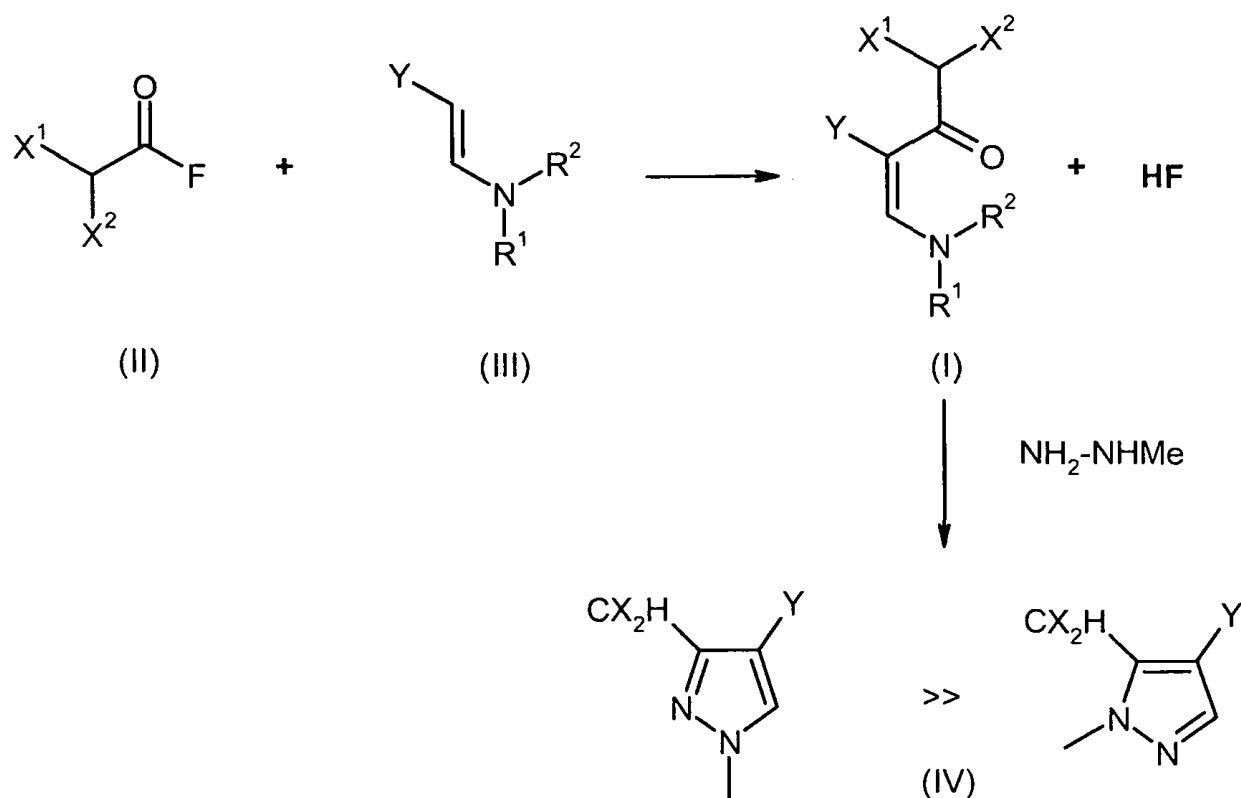
30 La definición grupo aralquilo C₇-C₁₉ comprende el mayor intervalo definido en el presente documento para un grupo arilalquilo con en total 7 a 19 átomos en la estructura y en la cadena de alquileo. En particular, esta definición comprende por ejemplo los significados bencil- y feniletilo.

Los grupos alquilarilo (grupos alcarilo) en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de otro modo, son grupos arilo sustituidos por grupos alquilo que pueden presentar una cadena de alquileo C₁₋₈ y que pueden presentar en la estructura de arilo uno o varios heteroátomos que están seleccionados de O, N, P y S.

35 La definición grupo alquilarilo C₇-C₁₉ comprende el mayor intervalo definido en el presente documento para un grupo alquilarilo con en total 7 a 19 átomos en la estructura y la cadena de alquileo. En particular, esta definición comprende por ejemplo los significados tolilo 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo.

40 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presentes dado el caso como mezclas de distintas posibles formas isómericas, en particular de esteroisómeros tales como, por ejemplo isómeros E y Z, treo y eritro así como ópticos, pero dado el caso también de tautómeros. Se desvelan y reivindican los isómeros tanto E como Z al igual que los isómeros treo y eritro así como los ópticos, mezclas discretionales de estos isómeros así como las posibles formas tautómeras.

45 Se ha constatado que los derivados de ácido 2-dihaloacil-3-dialquilaminoacrílico preparados según el procedimiento de acuerdo con la invención, que están exentos de impurezas de clorhidrato, se pueden hacer reaccionar con altos rendimientos y selectividades (relación derivados de ácido 3-dihalometil-2H-pirazol-4-carboxílico << derivados de ácido 3-dihalometil-1H-pirazol-4-carboxílico). La reacción total sigue el esquema de reacción general 1.

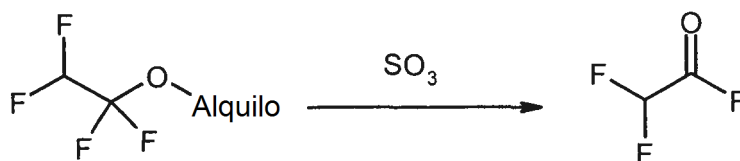


Esquema 1

Fluoruros de ácido (II)

5 Los fluoruros de ácido usados al llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención como sustancias de partida están definidos en general por la Fórmula (II). En la Fórmula (II), los restos X¹ y X² se refieren independientemente entre sí a flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente a flúor, cloro y bromo, de forma particularmente preferente ambos grupos son flúor.

10 Los fluoruros de ácido de la Fórmula (II) son agentes químicos de síntesis conocidos y se pueden preparar por ejemplo de forma sencilla a partir de éteres de tetrafluoroetilmetilo de acuerdo con el Esquema III (D. England, J. Org. Chem. 1984, 49, 4007-4008).



Esquema III

Derivados de ácido dialquilaminoacrílico (III)

15 Los derivados de ácido dialquilaminoacrílico usados al llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención como sustancias de partida están definidos de forma general por la Fórmula (III). En esta fórmula

R¹ y R² pueden estar seleccionados independientemente entre sí de restos alquilo C₁₋₁₂, arilo C₅₋₁₈, alquilarilo C₇₋₁₉ o arilalquilo C₇₋₁₉, o

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros que puede contener dado el caso uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y un grupo SO₂,

20 Y puede estar seleccionado de grupos éster ácido carboxílico ((C=O)OR³), grupos nitrilo (CN) y grupos amida ((C=O)NR⁴R⁵), estando seleccionados R³, R⁴ y R⁵ independientemente entre sí de restos alquilo C₁₋₁₂, arilo C₅₋₁₈, alquilarilo C₇₋₁₉ o arilalquilo C₇₋₁₉ y R⁴ y R⁵ junto con el átomo de N al que están unidos y/u otros átomos que están seleccionados de C, N, O y S pueden formar un anillo de cinco o seis

membros que puede estar sustituido con restos alquilo C₁₋₆.

Preferentemente

R¹ y R² pueden estar seleccionados independientemente entre sí de metilo, etilo, *n*-propilo o *iso*-propilo,

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo piperidinilo o pirrolidinilo,

5 Y puede estar seleccionado de (C=O)OR³, estando seleccionado R³ de metilo, etilo, *n*-propilo o *iso*-propilo.

De forma particularmente preferente

R¹ y R² pueden ser metilo y

Y puede ser -(C=O)OC₂H₅.

10 Los ésteres de ácido dialquilaminoacrílico de Fórmula (III) son agentes químicos de síntesis conocidos y están disponibles en el mercado.

15 Son ejemplos de ésteres de ácido dialquilaminoacrílico adecuados de acuerdo con la invención éster de metilo de ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)-acrílico, éster de etilo de ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)-acrílico, éster de etilo de ácido 3-(*N,N*-dietilamino)-acrílico, nitrilo de ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)-acrílico, dimetilamida de ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)-acrílico y dietilamida de ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)-acrílico, prefiriéndose en particular éster de etilo de ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)-acrílico.

Los procedimientos para la preparación de ésteres de ácido dialquilaminoacrílico se han descrito previamente en el estado de la técnica, por ejemplo, en el documento EP-A-0 608 725.

Los procedimientos para la preparación de dialquilaminoacrilonitrilos se han descrito en el estado de la técnica, por ejemplo por Rene y col. en Synthesis (1986), (5), 419-420.

20 Los derivados de ácido dialquilaminoacrílico se pueden purificar, en caso necesario, por ejemplo mediante destilación. Sin embargo, en general esto no es necesario en relación con la reacción de acuerdo con la invención.

La relación molar de derivados de ácido dialquilaminoacrílico (III) a fluoruros de ácido (II) empleados puede encontrarse por ejemplo en de 0,5 a 3, preferentemente de 0,8 a 2, de forma particularmente preferente de 1,0 a 1,5.

25 El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferentemente en un diluyente/disolvente orgánico. Para esto son particularmente adecuados hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos tales como por ejemplo petroléter, *n*-hexano, *n*-heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina e hidrocarburos halogenados tales como clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano. De forma particularmente preferente se usa tolueno, xileno, clorobenceno, *n*-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, de forma muy particularmente preferente tolueno, clorobenceno, acetonitrilo o xileno, nitrilos, amidas, éteres.

30 El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo en ausencia de bases, es decir, sin adición de una o varias bases. "Base" en relación con el procedimiento de acuerdo con la invención puede ser cualquier base inorgánica u orgánica.

35 Son ejemplos de bases orgánicas bases nitrogenadas terciarias tales como por ejemplo aminas terciarias, piridinas sustituidas o no sustituidas y quinolinas sustituidas o no sustituidas, trietilamina, trimetilamina, diisopropiletilamina, tri-*n*-propilamina, tri-*n*-butilamina, tri-*n*-hexilamina, triciclohexilamina, *N*-metil-ciclohexilamina, *N*-metilpirrolidina, *N*-metilpiperidina, *N*-etilpiperidina, *N,N*-dimetilamnilina, *N*-metilmorfolina, piridina, 2-, 3-, 4-picolina, 2-metil-5-etilpiridina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiridina, quinolina, quinaldina, *N,N,N,N*-tetrametiletildiamina, *N,N*-dimetil-1,4-diazaciclohexano, *N,N*-di-etil-1,4-diazaciclohexano, 1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno, diazabiciclooctano (DABCO), diazabiciclononano (DBN) y diazabicicloudodecano (DBU).

40 Son ejemplos de bases inorgánicas hidróxidos de metal alcalino o alcalinotérreo, hidrogenocarbonatos o carbonatos y otras bases acuosas inorgánicas, se prefieren por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio y acetato de sodio.

45 Para evitar la formación de sales, por ejemplo, de clorhidratos, el procedimiento se lleva a cabo en ausencia de bases. Esto significa que de forma particularmente preferente no están presentes bases en la mezcla de reacción. En la práctica no se podrán evitar trazas de bases que están presentes como impurezas. Por tanto, exento de bases significa que la parte de bases en la mezcla de reacción no es mayor del 1 %, preferentemente no mayor del 0,1 %, de forma particularmente preferente no mayor del 0,01 % en relación con la mezcla de reacción.

50

Al llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención se tiene que trabajar dentro de un intervalo de temperaturas relativamente reducido. En general, se trabaja a temperaturas de -50 a 100 °C, preferentemente -20 °C a +50 °C, de forma particularmente preferente a temperaturas de -10 °C a +45 °C.

5 El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo en general a presión normal. Sin embargo, también es posible trabajar con mayor presión, por ejemplo, cuando se emplea el difluoroacetilfluoruro muy volátil. Mayor presión significa en este contexto 0,1 a 5 bar, preferentemente 0,15 a 4 bar, de forma particularmente preferente 0,2 a 1 bar.

10 El tiempo de reacción no es crítico y se puede seleccionar en un mayor intervalo dependiendo de la magnitud inicial. Básicamente, el tiempo de reacción se encuentra en el intervalo de 30 minutos hasta 4 h, preferentemente entre 45 min y 2 h.

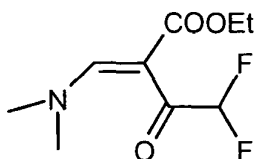
Al llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención (a) se emplea para 1 mol de fluoruro de ácido de Fórmula (II) en general entre 0,5 moles y 3 moles, preferentemente entre 0,5 moles y 1,5 moles, de forma particularmente preferente entre 0,9 moles y 1,0 moles de un derivado de ácido dialquilaminoacrílico de Fórmula (III).

15 Después de la finalización de la reacción se puede emplear la mezcla de reacción básicamente sin purificación adicional en el siguiente paso de reacción (síntesis de pirazol). Se ha de considerar sorprendente que HF o sales de HF no perjudican la regioselectividad de la ciclación con alquilhidrazinas, en particular en comparación con HCl o los correspondientes clorhidratos. Por consiguiente se puede llevar a cabo el procedimiento sin aislamiento temporal de los derivados de ácido 3-dihalometil-1H-pirazol-4-carboxílico de Fórmula (I) como reacción monoetápica.

20 Incluso cuando se lleva a cabo la reacción en presencia de una base, la retirada de sales de HF tampoco es necesaria. Por consiguiente se puede llevar a cabo la reacción con las alquilhidrazinas, preferentemente con metilhidrazina, asimismo sin pérdidas de rendimiento.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1



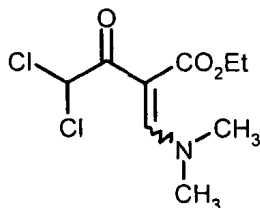
25 Se disuelven 71,6 g (0,5 moles) de éster de etilo de ácido dimetilaminoacrílico en 150 ml de tolueno y se enfría la mezcla a 0 °C. A continuación, en el intervalo de 30-40 min a 0-3 °C se introducen 50 g (0,5 moles) de difluoroacetilfluoruro con agitación en la solución. Después de 3 h de agitación a 0-3 °C se calienta la mezcla a temperatura ambiente. Después de la retirada completa del disolvente al vacío (10 mbar) se obtienen 105 g (95 % del valor teórico) de éster de etilo de ácido 2-(difluoroacetil)-3-(dimetilamino)-acrílico con una pureza del 98 % F1 (análisis de CG).

30 **RMN de ¹H (CD₃CN):** δ = 7,88 (s, 1H), 6,47, 6,61 y 6,74 (t, 1H), 4,13-4,19 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,25-1,28 (t, 3H) ppm.

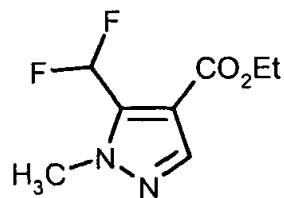
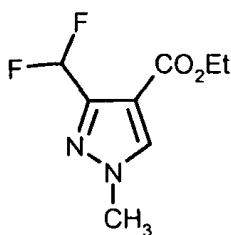
Ejemplo 2

35 Se disuelven 71,6 g (0,5 moles) de éster de etilo de ácido dimetilaminoacrílico en 150 ml de tolueno, se mezclan con 0,5 moles de trietilamina y se enfría la mezcla a 0 °C. A continuación, en el intervalo de 30-40 min a 0-3 °C se introducen 50 g (0,5 moles) de difluoroacetilfluoruro con agitación en la solución. Después de 3 h de agitación a 0-3 °C se calienta la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de la retirada completa del disolvente al vacío (10 mbar) se obtienen 108 g (98 % del valor teórico) de éster de etilo de ácido 2-(difluoroacetil)-3-(dimetilamino)-acrílico con una pureza del 98 % F1 (análisis de CG).

40 **RMN de ¹H (CD₃CN):** δ = 7,88 (s, 1H), 6,47, 6,61 y 6,74 (t, 1H), 4,13-4,19 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,25-1,28 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 3

5 Se disuelven 71,6 g (0,5 moles) de éster de etilo de ácido dimetilaminoacrílico en 150 ml de tolueno y se añaden gota a gota con agitación a 0-3 °C a una solución de 73,7 g (0,5 moles) de dicloroacetilfluoruro. Después de 3 h de agitación a 0-3 °C se calienta la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de la retirada completa del disolvente al vacío (10 mbar) se obtienen 114 g (90 % del valor teórico) del éster de etilo de ácido 2-(dicloroacetil)-3-(dimetilamino)-acrílico. (pf. 71-72 °C).

Ejemplo 4

10

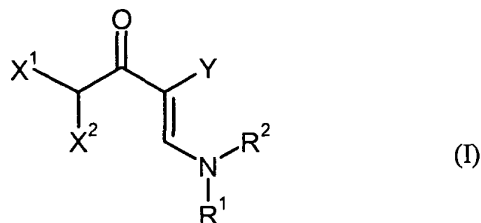
Isómero no deseado

15 Se disuelven 71,6 g (0,5 moles) de éster de etilo de ácido dimetilaminoacrílico en 150 ml de tolueno. Después del enfriamiento de la mezcla a 0 °C se introduce con agitación en el intervalo de 30-40 min a 0-3 °C 50 g (0,5 moles) de difluoroacetilfluoruro en la solución. Después de esto se enfría la mezcla durante 3 h a 0-3 °C y después se enfría a -20 °C. A esta temperatura se añaden lentamente gota a gota 26,4 g de metilhidrazina. A continuación se agita la mezcla durante otras 3 h a 0 °C, se calienta a temperatura ambiente y finalmente se agita durante 1 h a 20-25 °C.

20 Después de la adición de 500 ml de agua se separa la fase de tolueno y la fase acuosa se extrae todavía dos veces con en cada caso 100 ml de tolueno. Después de la concentración de las fases de tolueno combinadas se obtiene éster de etilo de ácido 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (rendimiento 89 % del valor teórico) mezclado con el isómero indeseado [éster de etilo de ácido 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico] en relación 91 : 9 (analítica CG/EM). Mediante lavado con hexano se puede retirar el isómero indeseado por completo. Rendimiento 85 %.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de ésteres de ácido 2-dihaloacil-3-amino-acrílico de Fórmula (I) que están libres de impurezas de clorhidrato



5 en la que

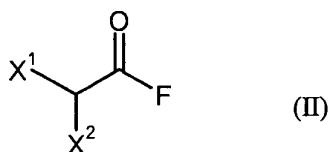
R¹ y R² independientemente entre sí están seleccionados de restos alquilo C₁₋₁₂, arilo C₅₋₁₈, alquilarilo C₇₋₁₉ o arilalquilo C₇₋₁₉ o

R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo de 5 a 6 miembros que puede contener, dado el caso, uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de O, S y un grupo SO₂,

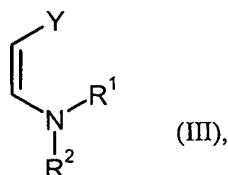
10 Y está seleccionado de (C=O)OR³, CN y (C=O)NR⁴R⁵, estando seleccionados R³, R⁴ y R⁵ independientemente entre sí de restos alquilo C₁₋₁₂, arilo C₅₋₁₈, alquilarilo C₇₋₁₉ o arilalquilo C₇₋₁₉ y R⁴ y R⁵ junto con el átomo de N al que están unidos y/u otros átomos que están seleccionados de C, N, O y S pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que puede estar sustituido con restos alquilo C₁₋₆; y

X¹ y X² se refieren independientemente entre sí a flúor, cloro, bromo y yodo,

15 mediante reacción de fluoruros de ácido de Fórmula (II)



en la que X¹ y X² tienen los significados que se han mencionado anteriormente, con derivados de ácido 3-amino-acrílico de Fórmula (III)



20 en la que R¹, R² e Y tienen los significados que se han mencionado anteriormente, **caracterizado porque** la reacción se realiza en ausencia de bases.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ y R² están seleccionados independientemente entre sí de metilo, etilo, *n*-propilo o *iso*-propilo, o

25 R¹ y R² junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo piperidinilo o pirrolidinilo,

Y está seleccionado de (C=O)OR³, estando seleccionado R³ de metilo, etilo, *n*-propilo o *iso*-propilo,

X¹ y X² están seleccionados independientemente entre sí de flúor, cloro y bromo.

3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que

R¹ y R² son metilo,

Y es (C=O)OC₂H₅ y

30 X¹ y X² son ambos flúor.

4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, estando seleccionados los derivados de ácido dialquilaminoacrílico del grupo compuesto por éster de metilo de ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)-acrílico, éster de etilo de ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)-acrílico, éster de etilo de ácido 3-(*N,N*-dietilamino)-acrílico, nitrilo de ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)-acrílico, dimetilamida de ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)-acrílico y dietilamida de ácido 3-(*N,N*-dimetilamino)-acrílico.

35

5. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** la reacción se realiza en un disolvente inorgánico.