

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 646 126**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)

C07C 251/88 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2014 PCT/EP2014/074174**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15067802**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2014 E 14796751 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 3068769**

54 Título: **Procedimiento de preparación de derivados de 3,5-bis(haloalquil)pirazol a partir de alfa,alfa-dihaloaminas**

30 Prioridad:

11.11.2013 EP 13192292

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

12.12.2017

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII;
FORD, MARK JAMES y
NEEFF, ARND**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 646 126 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 de preparación de derivados de 3,5-bis(haloalquil)pirazol a partir de alfa,alfa-dihaloaminas

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para preparar 3,5-bis(haloalquil)pirazol, especialmente derivados de 3,5-bis(fluroalquil)pirazol.

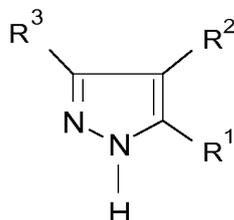
- 5 Los derivados de ácido polihaloalquilpirazolilcarboxílico, especialmente los derivados de ácido polifluoroalquilpirazolilcarboxílico y 3,5-bis(fluroalquil)pirazoles son valiosos precursores de ingredientes fungicidas activos (consúltese los documentos WO 2003/070705 y WO 2008/013925).

- Los derivados de ácido pirazolcarboxílico típicamente se preparan haciendo reaccionar derivados de ácido acrílico que tienen dos grupos salientes con hidrazinas (consúltese los documentos WO 2009/112157 y WO 2009/106230).
 10 El documento WO 2005/042468 describe un procedimiento para preparar ésteres 2-dihaloacil-3-aminoacrílicos haciendo reaccionar haluros de ácido con ésteres dialquilaminoacrílicos y la posterior ciclación de los mismos con alquilhidrazinas. El documento WO 2008/022777 describe un procedimiento para preparar derivados de ácido 3-dihalometilpirazol-4-carboxílico haciendo reaccionar α,α -difluoroaminas en presencia de ácidos de Lewis con derivados de ácido acrílico y la posterior reacción de los mismos con alquilhidrazinas.

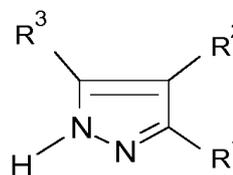
- 15 Los 3,5-bis(fluroalquil)pirazoles se preparan haciendo reaccionar bisperfluoroalquildicetonas (por ejemplo 1,1,1,5,5,5-hexafluoroacetilacetona) con hidrazinas (consúltese Pashkevich y col., Zhurnal Vsesoyuznogo Khimicheskogo Obshchestva im. D. I. Mendeleeva (1981), 26(1), 105-7), con un rendimiento de sólo 27 - 40 %. La síntesis, aislación y purificación de las polifluoroalquildicetonas es muy compleja dado que los compuestos son generalmente muy volátiles y altamente tóxicos. El 3,5-bis(trifluorometil)pirazol puede prepararse además por
 20 cicloadición de trifluorodiazetano y trifluoropropina (consúltese Atherton y col., J. Chem. Soc. (C), (1968), 1507-1513).

A la luz de la técnica anterior descrita anteriormente, un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento que no tenga las desventajas mencionadas anteriormente y que por lo tanto proporcione una ruta para dar 3,5-bis(haloalquil)pirazol, especialmente derivados de 3,5-bis(fluroalquil)pirazol con altos rendimientos.

- 25 El objeto descrito anteriormente se alcanzó por medio de un procedimiento para preparar 3,5-bis(haloalquil)pirazoles de fórmula (Ia) y (Ib),



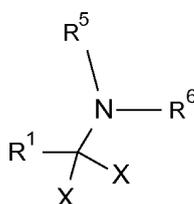
(Ia)



(Ib)

en las que

- R^1 y R^3 se seleccionan cada una independientemente de haloalquilo C_1-C_6 ;
 30 R^2 se selecciona de H, Hal, COOH, $(C=O)OR^4$, CN y $(C=O)NR^4R^5$;
 R^4 y R^5 se seleccionan cada una independientemente de alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-18} , arilalquilo C_{7-19} y alquilarilo C_{7-19}
 o R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo de cuatro, cinco o seis miembros
 35 caracterizado porque, en la etapa (A), se hacen reaccionar α,α -dihaloaminas de fórmula (II),



(II)

en la que

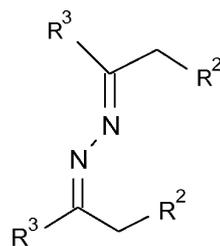
X se selecciona independientemente de F, Cl o Br;

R⁵ y R⁶ se seleccionan cada una independientemente de alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₈, arilalquilo C₇₋₁₉ y alquilarilo C₇₋₁₉

5 o

R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;
R¹ es como se define anteriormente

con compuestos de fórmula (III),

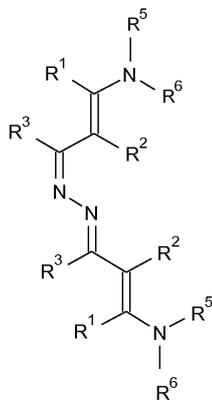


(III)

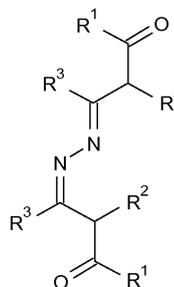
10 en la que

R² y R³ son como se definen anteriormente

para formar el compuesto de fórmula (IV) o (V)



(IV)



(V)

15 y porque en la etapa (B) se lleva a cabo en presencia de un ácido e hidrazina la ciclación de (IV) o (V) para formar (Ia/Ib).

Se prefiere un procedimiento de acuerdo con la invención, donde los radicales en la fórmula (Ia), (Ib), (II), (III), (IV) y (V) se definen como sigue:

20 R¹ y R³ se seleccionan cada una independientemente de difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, tetrafluoroetilo (CF₃CFH), pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo;

R² se selecciona de H, Cl, Br, COOCH₃, COOC₂H₅, COOC₃H₇, CN y CONMe₂, CON (C₂H₅)₂;

X se selecciona independientemente de F o Cl.

25 Se prefiere adicionalmente un procedimiento de acuerdo con la invención, donde los radicales en la fórmula (Ia), (Ib), (II), (III), (IV) y (V) se definen como sigue:

- R¹ y R³ se seleccionan cada una independientemente de difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, tetrafluoroetilo (CF₃CFH), pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo;
- 5 R² se selecciona de H, Cl, Br, COOCH₃, COOC₂H₅, COOC₃H₇, CN y CONMe₂, CON (C₂H₅)₂;
 X se selecciona independientemente de F o Cl;
- R⁵ y R⁶ se seleccionan cada una independientemente de metilo, etilo, n-, isopropilo, n-, iso-, sec- y t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo o n-dodecilo, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo
- 10 o
 R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo de cinco miembros.
Se prefiere más un procedimiento de acuerdo con la invención, donde los radicales en la fórmula **(Ia)**, **(Ib)**, **(II)**, **(III)**, **(IV)** y **(V)** se definen como sigue:
- 15 R¹ y R³ se seleccionan cada una independientemente de trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, pentafluoroetilo;
 R² se selecciona de H, Cl, CN, COOC₂H₅;
 X es independientemente F o Cl.
Adicionalmente se prefiere más un procedimiento de acuerdo con la invención, donde los radicales en la fórmula **(Ia)**, **(Ib)**, **(II)**, **(III)**, **(IV)** y **(V)** se definen como sigue:
- 20 R¹ y R³ se seleccionan cada una independientemente de trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, pentafluoroetilo;
 R² se selecciona de H, Cl, CN, COOC₂H₅;
 X es independientemente F o Cl;
- 25 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada una independientemente de metilo, etilo, n-, isopropilo, n-, iso-, sec- y t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo.
Lo más preferido es un procedimiento de acuerdo con la invención, donde los radicales en la fórmula **(Ia)**, **(Ib)**, **(II)**, **(III)**, **(IV)** y **(V)** se definen como sigue:
 R¹ y R³ son CF₂H;
 R² se selecciona de H
- 30 X es F.
Adicionalmente el más preferido es un procedimiento de acuerdo con la invención, donde los radicales en la fórmula **(Ia)**, **(Ib)**, **(II)**, **(III)**, **(IV)** y **(V)** se definen como sigue:
 R¹ y R³ son CF₂H;
 R² se selecciona de H;
- 35 X es F;
 R⁵ y R⁶ son metilo.
- Sorprendentemente, los pirazoles de fórmula (I) pueden prepararse en las condiciones de acuerdo con la invención con buenos rendimientos y alta pureza. Esto significa que el procedimiento de acuerdo con la invención supera las desventajas mencionadas anteriormente de los procedimientos de preparación de la técnica anterior descritos anteriormente.
- 40

Definiciones generales

En el contexto de la presente invención, el término "halógenos" **(Hal)**, salvo que se defina de manera diferente, comprende los elementos que se seleccionan entre el grupo que comprende flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente flúor, cloro y bromo, más preferentemente flúor y cloro.

Los grupos opcionalmente sustituidos pueden estar monosustituidos o polisustituidos, donde los sustituyentes en el caso de las polisustituciones pueden ser iguales o diferentes.

Haloalquilo: grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1 a 6 y preferentemente 1 a 3 átomos de carbono (como se especifica anteriormente), donde algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden reemplazarse por átomos de halógeno como se especifica anteriormente, por ejemplo (pero no limitado a) haloalquilo C₁-C₃ tales como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo. Esta definición también se aplica a haloalquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo haloalquilaminoalquilo etc., salvo que se defina de otra manera. Se otorga preferencia a los grupos alquilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CHF₂), CF₃CH₂, CF₂Cl o CF₃CCl₂.

Los grupos **alquilo** en el contexto de la presente invención, salvo que se defina de manera diferente, son grupos hidrocarbilo saturados lineales, ramificados o cíclicos. La definición de alquilo C₁-C₁₂ comprende el máximo intervalo definido en el presente documento para un grupo alquilo. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de metilo, etilo, n-, isopropilo, n-, iso-, sec- y t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo o n-dodecilo.

Los grupos **alqueno** en el contexto de la presente invención, salvo que se defina de manera diferente, son grupos hidrocarbilo lineales, ramificados o cíclicos que contienen al menos una insaturación simple (doble enlace). La definición de alqueno C₂-C₁₂ comprende el máximo intervalo definido en la presente para un grupo alqueno. Específicamente, esta definición comprende, por ejemplo, los significados de 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 o penta-1,3-dienilo.

Los grupos **alquino** en el contexto de la presente invención, salvo que se defina de manera diferente, son grupos hidrocarbilo lineales, ramificados o cíclicos que contienen al menos una insaturación doble (triple enlace). La definición de alquino C₂-C₁₂ comprende el máximo intervalo definido en la presente para un grupo alquino. Específicamente, esta definición comprende, por ejemplo, los significados de etinilo (acetilenilo); prop-1-ino y prop-2-ino.

Cicloalquilo: grupos hidrocarbilo monocíclicos saturados que tienen 3 a 8 y preferentemente 3 a 6 carbonos como miembros del anillo, por ejemplo (pero no limitado a) ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Esta definición también se aplica a cicloalquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo cicloalquilalquilo etc., salvo que se defina de otra manera.

Los grupos **arilo** en el contexto de la presente invención, salvo que se defina de manera diferente, son grupos hidrocarbilo aromáticos que pueden tener uno, dos o más heteroátomos seleccionados de O, N, P y S. La definición de arilo C₆₋₁₈ comprende el máximo intervalo definido en el presente documento para un grupo arilo que tiene 5 a 18 átomos de la estructura principal, donde los átomos de carbono pueden intercambiarse por heteroátomos. Específicamente, esta definición comprende, por ejemplo, los significados de fenilo, cicloheptatrienilo, ciclooctatetraenilo, naftilo y anthracenilo; 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo; 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo y 1,2,4-triazin-3-ilo.

Los grupos **arilalquilo** (grupos aralquilo) en el contexto de la presente invención, salvo que se defina de manera diferente, son grupos alquilo que están sustituidos con grupos arilo, pueden tener una cadena C₁₋₈-alquilo y pueden tener, en el esqueleto arilo, uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, P y S. La definición de grupo arilalquilo C₇₋₁₉ comprende el máximo intervalo definido en la presente para un grupo arilalquilo que tiene un total de 7 a 19 átomos en el esqueleto y la cadena alquilo. Específicamente, esta definición comprende, por ejemplo, los significados de bencilo y feniletilo.

Los grupos **alquilarilo** (grupos alcarilo) en el contexto de la presente invención, salvo que se defina de manera diferente, son grupos arilo que están sustituidos con alquilo, pueden tener una cadena C₁₋₈-alquilo y pueden tener, en el esqueleto arilo, uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, P y S. La definición de grupo alquilarilo C₇₋₁₉ comprende el máximo intervalo definido en la presente para un grupo alquilarilo que tiene un total de 7 a 19 átomos

en el esqueleto y la cadena alqueno. Específicamente, esta definición comprende, por ejemplo, los significados de toliilo o 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo.

El término *intermedio* usado en el contexto de la presente invención describe las sustancias que se presentan en el procedimiento de acuerdo con la invención y se preparan para someterse a procedimientos químicos adicionales y se consumen o utilizan en los mismos con el fin de convertirse en otra sustancia. Los intermedios usualmente pueden aislarse y almacenarse inmediatamente o se usan sin aislación previa en el paso de reacción siguiente. El término "intermedio" también comprende los intermedios generalmente inestables y de vida corta que se presentan de manera transitoria en las reacciones de múltiples etapas (reacciones en etapas) y a los cuales pueden asignarse mínimos locales en el perfil energético de la reacción.

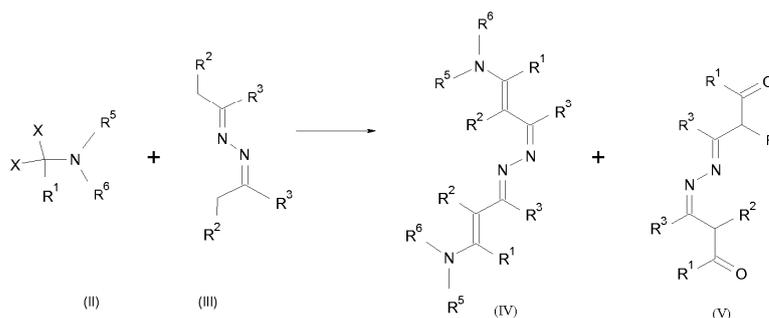
10 Los compuestos de la invención pueden estar presentes como mezclas de cualquiera de las diferentes formas isoméricas posibles, especialmente de estereoisómeros, por ejemplo isómeros E y Z, isómeros treo y eritro, e isómeros ópticos, pero si es apropiado también de tautómeros. Se describen y reivindican los isómeros E y Z, así como los isómeros treo y eritro, y también los isómeros ópticos, cualquier mezcla de estos isómeros, y también las formas tautoméricas posibles.

15 **Descripción del procedimiento**

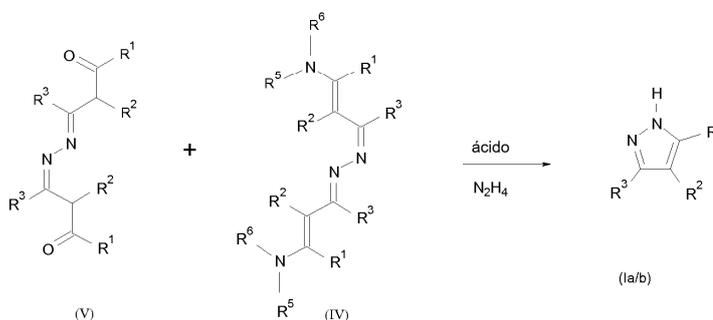
El procedimiento se ilustra en el **Esquema 1**:

Esquema 1:

Etapa A



Etapa B



Etapa (A)

20 En la etapa (A), las α,α -dihaloaminas de fórmula (II) se hacen reaccionar primero en presencia de un ácido de Lewis [L], con compuestos de fórmula (III). En algunos casos la reacción también se realiza sin un ácido de Lewis [L].

Los compuestos preferidos de fórmula general (II) son 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina (TFEDMA), 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dietilamina, 1,1,2-trifluoro-2-(trifluorometil)etil-N,N-dimetilamina, 1,1,2-trifluoro-2-(trifluorometil)etil-N,N-dietilamina (reactivo de Ishikawa), 1,1,2-trifluoro-2-cloroetil-N,N-dimetilamina y 1,1,2-trifluoro-2-cloroetil-N,N-dietilamina (reactivo de Yarovenko).

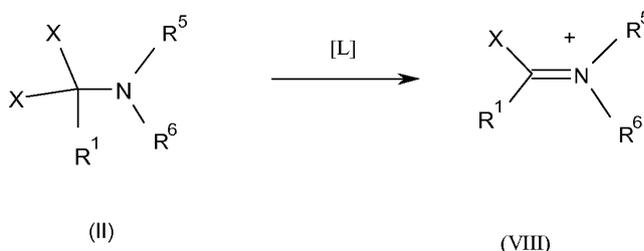
Los compuestos de fórmula general (II) se usan como agentes de aminoalquilación. Se otorga preferencia a 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina (TFEDMA) y 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dietilamina, y preferencia particular a 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina. Las α,α -dihaloaminas tales como TFEDMA y el reactivo de Ishikawa están disponibles en el mercado o pueden prepararse (consúltese Yarovenko y col., Zh. Obshch. Khim. 1959, 29, 2159, Chem. Abstr. 1960, 54, 9724h o Petrov y col., J. Fluor. Chem. 109, 2001, 25-31).

Yagupolskii y col. (Zh. Organicheskoi Khim. (1978), 14(12), 2493-6) muestra que la reacción del reactivo de Yarovenko ($\text{FCICHCF}_2\text{NEt}_2$) con nitrilos de fórmula RCH_2CN ($\text{R} = \text{CN}, \text{CO}_2\text{Et}$) proporciona los derivados de fórmula $(\text{NC})\text{RC}=\text{C}(\text{NEt}_2)\text{CHFCl}$ con aprox. 70 % de rendimiento. Los compuestos ceto de fórmula (III) no reaccionan con las α,α -dihaloaminas de la fórmula (II) en estas condiciones.

En Petrov y col. (J. of Fluor Chem. (2011), 132(12), 1198-1206) se muestra que la TFEDMA ($\text{HCF}_2\text{CF}_2\text{NMe}_2$) reacciona con β -dicetonas cíclicas para transferir un grupo difluoroacetilo.

En una realización preferida las α,α -dihaloaminas se hacen reaccionar primero con un ácido de Lewis [L], por ejemplo BF_3 , AlCl_3 , SbCl_5 , SbF_5 , ZnCl_2 , y después se añade el compuesto de fórmula (III) en sustancia o disuelto en un disolvente adecuado (consúltese el documento WO 2008/022777).

Esquema 2:



Las α,α -dihaloaminas se hacen reaccionar con ácidos de Lewis [L] (preparación de las sales de iminio de fórmula (VIII) de acuerdo con la descripción del documento WO 2008/022777). De acuerdo con la invención, la reacción se realiza a temperaturas de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+40\text{ }^\circ\text{C}$, preferentemente a temperaturas de $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a $+30\text{ }^\circ\text{C}$, más preferentemente de -10 a $2\text{ }^\circ\text{C}$ y a presión convencional. Debido a la sensibilidad a la hidrólisis de las α,α -dihaloaminas, la reacción se conduce en un aparato anhidro bajo atmósfera de gas inerte.

El tiempo de reacción no es crítico y puede seleccionarse, de acuerdo con el tamaño del lote y la temperatura, dentro de un intervalo desde algunos minutos hasta varias horas.

De acuerdo con la invención, 1 mol del ácido de Lewis [L] se hace reaccionar con una cantidad equimolar de la α,α -dihaloamina de fórmula (II).

Para el procedimiento de acuerdo con la invención se hace reaccionar 1,8 a 4, preferentemente 2 a 3 moles del compuesto de fórmula (II) con 1 mol de amina de fórmula (III).

Se otorga preferencia al uso de compuestos de fórmula (III) seleccionados del grupo que comprende - bis(1,1,1-trifluoropropan-2-iliden)hidrazina, bis(1,1-difluor-1-cloropropan-2-iliden)hidrazina, bis(1,1-difluoropropan-2-iliden)hidrazina.

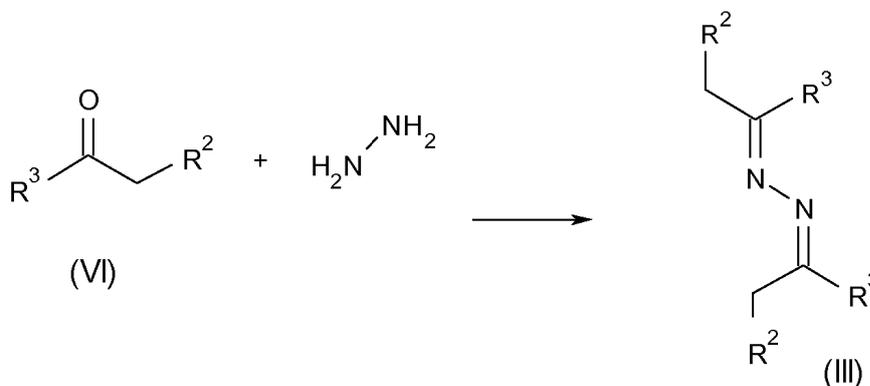
Los disolventes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, por ejemplo éter de petróleo, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina, e hidrocarburos halogenados, por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metílico terc-butílico, éter metílico terc-amílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o isobutironitrilo o benzonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o hexametilfosforamida; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido o sulfonas tales como sulfolano. Se otorga preferencia particular, por ejemplo, a THF, acetonitrilos, éteres, tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, y preferencia muy particular, por ejemplo, a acetonitrilo, THF, éter o diclorometano.

Los intermedios de fórmula (IV) y (V) formados en la etapa A (Esquema 1) pueden usarse en la etapa de ciclación B (Esquema 1) sin tratamiento previo.

Alternativamente, los intermedios pueden aislarse y caracterizarse por medio de etapas de tratamiento posterior adecuadas y opcionalmente purificación adicional.

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1972, 37, 1314-1316:

Esquema 3:



- 5 Los compuestos de fórmula (VI) que están disponibles en el mercado se hacen reaccionar con hidrato de hidrazina en presencia de un ácido de Lewis, preferentemente BF₃ y AlCl₃, y un disolvente para formar compuestos de fórmula (III). La temperatura de reacción es de -10 °C a +60 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C. Como disolventes pueden usarse alcoholes y éteres, preferentemente etanol. La relación de compuesto de fórmula (VI) a hidrato de hidrazina es 10:1 a 2:1, preferentemente 5:1 a 2:1 y más preferentemente 3:1 a 2:1.

Etapa (B)

- 10 La ciclación en la etapa (B) por reacción del compuesto (IV) o (V) en condiciones ácidas con hidrazina en el procedimiento de acuerdo con la invención se efectúa a temperaturas de 0 °C a +80 °C, preferentemente a temperaturas de +20 °C a +60 °C, más preferentemente a +40-50 °C y a presión convencional.

El tiempo de reacción no es crítico y puede seleccionarse, de acuerdo con el tamaño del lote, dentro de un intervalo relativamente amplio.

- 15 Típicamente, la etapa de ciclación (B) se efectúa sin cambiar el disolvente.

Típicamente la ciclación de compuesto de la fórmula (IV) o (V) ocurre en condiciones ácidas.

Se otorga preferencia a ácidos minerales, por ejemplo H₂SO₄, HCl, HSO₃Cl, HF, HBr, HI, H₃PO₄ o ácidos orgánicos, por ejemplo CF₃COOH, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico.

- 20 De acuerdo con la invención, se usa 0,1 mol a 2 mol, preferentemente 0,1 a 1,5 mol del ácido por cada 1 mol del compuesto de fórmula (IV) o (V). De acuerdo con la invención, la reacción se efectúa a temperaturas de -20 °C a +80 °C, preferentemente a temperaturas de -10 °C a +60 °C, más preferentemente a entre +10 °C y 50 °C y a presión convencional. El tiempo de reacción no es crítico y puede seleccionarse, de acuerdo con el tamaño del lote y la temperatura, dentro de un intervalo entre algunos minutos y varias horas. En la mayoría de los casos es suficiente añadir solamente agua a la mezcla de reacción después del paso 1 para lograr un pH bajo debido a la formación de ácido (HF) durante la etapa 1.

- 25 De acuerdo con la invención, se usa 1 mol a 2 mol, preferentemente 1 a 1,5 mol de la hidrazina por 1 mol del compuesto de fórmula (IV) o (V). La hidrazina puede usarse en forma de su sal como clorhidrato o sulfato de hidrazina. De acuerdo con la invención, la ciclación se efectúa a temperaturas de -20 °C a +80 °C, preferentemente a temperaturas de -10 °C a +60 °C, más preferentemente a ente +20 °C y 50°C y bajo presión convencional. El tiempo de reacción no es crítico y puede seleccionarse, de acuerdo con el tamaño del lote y la temperatura, dentro de un intervalo entre algunos minutos y varias horas.

- 30 Los disolventes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, por ejemplo éter de petróleo, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina, e hidrocarburos halogenados, por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano, éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metílico terc-butílico, éter metílico terc-amílico, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol o butanol, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o isobutironitrilo o benzonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o hexametilfosforamida; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido o sulfonas tales como sulfolano. Se otorga preferencia particular, por ejemplo, a acetonitrilo, tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, y

preferencia muy particular, por ejemplo, a acetonitrilo, THF, tolueno o xileno. Una vez completa la reacción, por ejemplo, los disolventes se retiran y el producto se aísla mediante filtración, o el producto primero se lava con agua y se extrae, la fase orgánica se retira y el disolvente se retira a presión reducida.

5 Los compuestos de fórmula (I) donde R² es COOR⁴ luego pueden convertirse en ácidos de pirazol de fórmula (I) donde R² es COOH.

La conversión generalmente se realiza en condiciones ácidas o básicas.

10 Para la hidrólisis ácida, se otorga preferencia a ácidos minerales, por ejemplo H₂SO₄, HCl, HSO₃Cl, HF, HBr, HI, H₃PO₄ o ácidos orgánicos, por ejemplo CF₃COOH, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico. La reacción puede acelerarse por adición de catalizadores, por ejemplo FeCl₃, AlCl₃, BF₃, SbCl₃, NaH₂PO₄. La reacción también puede realizarse sin añadir ácido, solamente en agua.

15 La hidrólisis básica se efectúa en presencia de bases inorgánicas tales como hidróxidos de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metal alcalino, por ejemplo Na₂CO₃, K₂CO₃ y acetatos de metal alcalino, por ejemplo NaOAc, KOAc, LiOAc, y alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo NaOMe, NaOEt, NaOt-Bu, KOt-Bu o bases orgánicas tales como trialkilaminas, alquilpiridinas, fosfazenos y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno (DBU). Se otorga preferencia a las bases inorgánicas, por ejemplo NaOH, KOH, Na₂CO₃ o K₂CO₃.

Se otorga preferencia a la conversión por medio de hidrólisis básica.

20 La etapa del procedimiento de la invención se realiza preferentemente dentro de un intervalo de temperatura desde 20 °C hasta +150 °C, más preferentemente a temperaturas desde 30 °C hasta +110 °C, con preferencia máxima a de 30 °C a 80 °C.

La etapa del procedimiento de la invención generalmente se realiza a presión convencional. De manera alternativa, sin embargo, también es posible trabajar en vacío o a presión elevada (por ejemplo reacción en un autoclave con HCl acuoso).

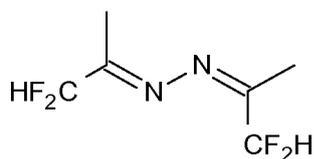
25 El tiempo de reacción puede seleccionarse, de acuerdo con el tamaño del lote y la temperatura, dentro de un intervalo entre 1 hora y varias horas.

30 La etapa de reacción puede realizarse en sustancia o en un disolvente. Se otorga preferencia a realizar la reacción en un disolvente. Los disolventes adecuados se seleccionan, por ejemplo, del grupo que comprende agua, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol o butanol, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, por ejemplo n-hexano, benceno o tolueno, que pueden estar sustituidos con átomos de flúor y cloro, tales como cloruro de metileno, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; éteres, por ejemplo éter dietílico, éter difenílico, éter metílico terc-butílico, éter isopropílico etílico, dioxano, diglima, dimetilglicol, dimetoxietano (DME) o THF; nitrilos tales como metilnitrilo, butilnitrilo o fenilnitrilo; amidas como dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP) o mezclas de dichos disolventes, otorgando preferencia particular a agua, acetonitrilo, diclorometano y alcoholes (etanol).

Los compuestos (Ia) y (Ib) se usan para la preparación de ingredientes fungicidas activos.

35 Ejemplo 1

Bis(1,1-difluoropropan-2-iliden)hidrazina (III-1).

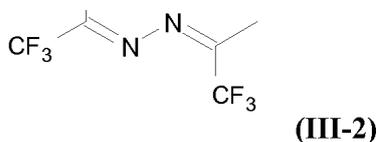


(III-1)

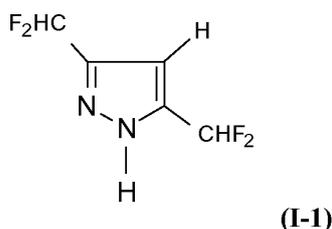
40 A una solución agitada de difluoroacetona (32 g, 0,342 mmol) en 300 ml de metil-*terc*.butiléter se añadió hidrato de hidrazina (8,6 g, 0,171 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h el producto de acción se monitorizó por ¹⁹F-RMN mostrando dos diastereómeros. Se añadió 0,1 ml de BF₃-eterato. La mezcla se agitó a reflujo durante 40 min. Después de secar sobre Na₂SO₄ todos los materiales volátiles se retiraron y el residuo se destiló de 125 °C a 127 °C para dar el producto deseado bis(1,1-difluoropropan-2-iliden)hidrazina (III-1) como un líquido amarillo.

Rendimiento: 23 g, 125 mmol, 73 %.

45

Ejemplo 2Bis(1,1,1-trifluoropropan-2-iliden)hidrazina (**III-2**)

se prepara de manera análoga al compuesto del ejemplo 1 a partir de trifluoroacetona. p.e.: 58-60 °C/18 kPa.

5 **Ejemplo 3****3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol (I-1)**

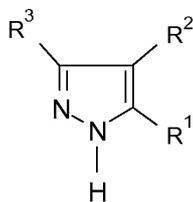
10 A una solución de TFEDMA (4,35 g, 30 mmol) en 20 ml de CH₃CN en argón en un recipiente de Teflon se añadió BF₃(OEt₂) (4,25 g, 30 mmol) a 10 °C. La solución se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, se añadió una solución de (1,84 g, 10 mmol) de bis(1,1-difluoropropan-2-iliden)hidrazina en 5 ml de CH₃CN y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de 18 h se añadió (1,5 g, 22 mmol) de clorhidrato de hidrazina y 5 ml de agua a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 4 h a 40 °C y el disolvente se eliminó al vacío a 30 °C. El residuo se disolvió en 50 ml de metil-*terc.*butiléter y se lavó 3 veces con agua. Después de retirar el disolvente se obtuvo el producto como un aceite que solidificó lentamente. Para purificarlo adicionalmente, el producto bruto puede destilarse al vacío o purificarse mediante cromatografía en columna de gel de sílice con pentano/éter dietílico (100:0 a 60:40) como eluyente para dar el compuesto del título puro (2,72 g, 81 %) como un sólido amarillo pálido.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 12,5 (a, 1H), 6,77 (t, 2H, J = 54,8 Hz), 6,74 (s, 1H) ; ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 142,9, 109,3 (t, J_{C-F} = 236 Hz), 103,2 ; ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -113,2 (d, 4F, J = 54,4 Hz) ; HRMS (ESI) calculado para C₅H₅F₄N₂ [M+H]⁺ 169,039, encontrado 169,038

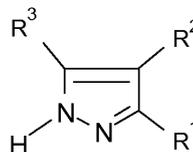
20

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de 3,5-bis(haloalquil)pirazoles de fórmula (Ia) y (Ib)



(Ia)

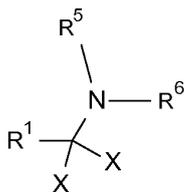


(Ib)

en las que

- 5 R¹ y R³ se seleccionan cada una independientemente de haloalquilo C₁-C₆;
 R² se selecciona de H, Hal, COOH, (C=O)OR⁴, CN y (C=O)NR⁴R⁵;
 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada una independientemente de alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₈, arilalquilo C₇₋₁₉ y alquilarilo C₇₋₁₉, o R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo de cuatro, cinco o seis miembros;

10 **caracterizado porque**, en la etapa (A), se hacen reaccionar α,α-dihaloaminas de fórmula (II),

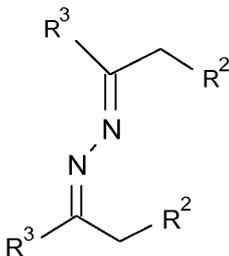


(II)

en la que

- 15 X se selecciona independientemente de F, Cl o Br;
 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada una independientemente de alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₈, arilalquilo C₇₋₁₉ y alquilarilo C₇₋₁₉ o donde
 R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;
 R¹ es como se define anteriormente;

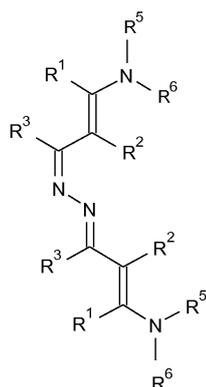
con compuestos de fórmula (III),



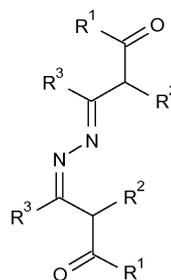
(III)

20 en la que

- R² y R³ son como se definen anteriormente;
 para formar el compuesto de fórmula (IV) o (V)



(IV)



(V)

y porque en la etapa (B) se lleva a cabo en presencia de un ácido e hidrazina la ciclación de (IV) o (V) para formar **(Ia/Ib)**.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

- 5 R¹ y R³ se seleccionan cada una independientemente de trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, pentafluoroetilo;
R² se selecciona de H, Cl, CN, COOC₂H₅;
X es independientemente F o Cl.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

- 10 R¹ y R³ se seleccionan cada una independientemente de trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, pentafluoroetilo;
R² se selecciona de H, Cl, CN, COOC₂H₅;
X es independientemente F o Cl;
15 R⁵ y R⁶ se seleccionan cada una independientemente de metilo, etilo, n-, isopropilo, n-, iso-, sec- y t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

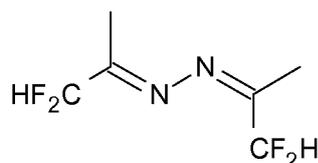
R¹ y R³ son CF₂H;
R² se selecciona de H
X es F.

20 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque**

R¹ y R³ son CF₂H;
R² se selecciona de H;
X es F;
R⁵ y R⁶ son metilo.

- 25 6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que el compuesto de fórmula (II) es 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina (TFEDMA), 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dietilamina, 1,1,2-trifluoro-2-(trifluorometil)etil-N,N-dimetilamina, 1,1,2-trifluoro-2-(trifluorometil)-etil-N,N-dietilamina, 1,1,2-trifluoro-2-cloroetil-N,N-dimetilamina o 1,1,2-trifluoro-2-cloroetil-N,N-dietilamina.

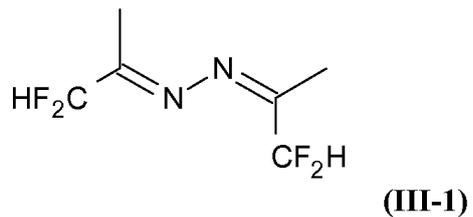
7. Compuesto de fórmula (III-1): Bis(1,1-difluoropropan-2-iliden) hidrazina



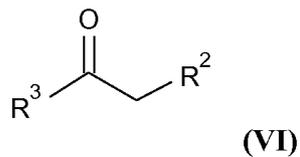
(III-1).

30

8. Procedimiento de preparación de Bis(1,1-difluoropropan-2-iliden) hidrazina de fórmula (III-1)



caracterizado porque, se hacen reaccionar cetonas de fórmula (VI),



5 en la que

R² y R³ son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 con hidrato de hidrazina en presencia de un ácido de Lewis, preferentemente BF₃ o AlCl₃ y un disolvente.