

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 614**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.03.2015 PCT/EP2015/055899**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15144578**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2015 E 15710805 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 3122727**

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

30 Prioridad:

24.03.2014 EP 14161337
03.11.2014 EP 14191501

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

16.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PAZENOK, SERGII;
LUI, NORBERT;
FUNKE, CHRISTIAN;
ETZEL, WINFRIED y
NEEFF, ARND

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 663 614 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 y cetiminas

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de derivados de 3,5-bis(haloalquil)pirazol a partir de α,α -dihaloaminas y cetiminas.

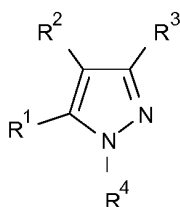
Derivados del ácido polifluoroalquilpirazolilcarboxílico y 3,5-bis(haloalquil)pirazoles son precursores valiosos de ingredientes activos fungicidas (WO 2003/070705, WO 2008/013925, WO 2012/025557).

10 Por lo general, los derivados del ácido pirazolcarboxílicos se preparan mediante la reacción derivados del ácido acrílico que tienen dos grupos salientes con hidrazinas (WO 2009/112157 y WO 2009/106230). WO 2005/042468 revela un procedimiento de preparación de ésteres 2-dihaloacil-3-aminoacrílicos mediante la reacción de haluros de ácido con ésteres dialquilaminoacrílico y posterior ciclación de los mismos con hidrazinas de alquilo. WO 2008/022777 describe un procedimiento de preparación de derivados del ácido 3-dihalometilpirazol-4-carboxílico mediante la reacción de α,α -difluoroaminas en presencia de ácidos de Lewis con derivados del ácido acrílico y posterior reacción de los mismos con hidrazinas de alquilo. El documento WO 2013/113829 desvela la preparación de derivados del ácido 3,5-bis(fluroalquil)pirazol-4-carboxílico mediante la reacción de α,α -dihaloaminas con derivados del ácido β -ceto carboxílico y la posterior reacción del producto resultante con hidracinas.

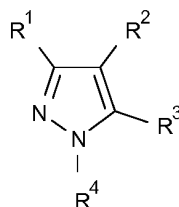
La preparación de pirazoles fluorados mediante la adición de fenilhidrazina a 2-fluoro-1,3-dicetonas se conoce de J. C. Sloop y col., J. Fluor. Chem. 2002, 118, 135-147.

20 3,5-bis(fluroalquil)pirazoles se preparan mediante la reacción de las bisperfluoroalquilo dicetonas (por ejemplo 1,1,1,5,5,5-hexafluoroacetilacetona) con hidrazinas (cf. *Pashkevich et al.*, Zhurnal Vsesoyuznogo Khimicheskogo Obshchestva im. D. I. Mendeleeva (1981), 26(1), 105-7), siendo el rendimiento solamente 27-40%. La síntesis, aislamiento y purificación de las polifluoroalquilo dicetonas es muy compleja ya que los compuestos generalmente son muy volátiles y altamente tóxicos. A la luz de la técnica anterior descrita anteriormente, es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento que no tiene las desventajas anteriormente mencionadas y por lo tanto da una ruta para derivados de 3,5-bis(haloalquil)pirazol 3,5-bis (haloalquil) con altos rendimientos.

El objeto descrito anteriormente se consigue mediante un procedimiento de preparación de 3,5-bis(haloalquil)pirazoles de la fórmula (Ia) y (Ib),



(Ia)



(Ib)

en la cual

30 R^1 y R^3 son cada uno seleccionado independientemente de haloalquilo C_1-C_6 ;

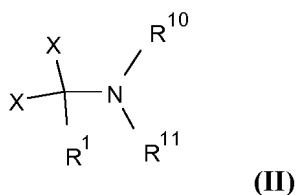
R^2 se selecciona de H, halógeno, $COOH$, $(C=O)OR^5$, CN y $(C=O)NR^6R^7$;

R^4 se selecciona de H, alquilo C_1-C_8 , CH_2COO -alquilo C_1-C_8 , arilo, piridilo;

R^5 se selecciona de alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{18} , arilalquilo C_7-C_{19} y alquilarilo C_7-C_{19} ;

35 R^6 y R^7 son cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_8 , arilo C_6-C_{18} , arilalquilo C_7-C_{19} y alquilarilo C_7-C_{19} o donde

R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen pueden formar un anillo de cuatro, cinco o seis miembros caracterizado porque en la etapa (A), α,α -dihaloaminas de la fórmula (II),



en la cual

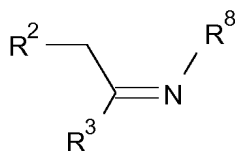
R¹ es como se define anteriormente;

X se selecciona independientemente de F, Cl o Br,

- 5 R¹⁰ y R¹¹ son cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₈, arilalquilo C₇-C₁₉ y alquilarilo C₇-C₁₉ o donde

R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;

se hacen reaccionar con los compuestos de la fórmula (III),



(III)

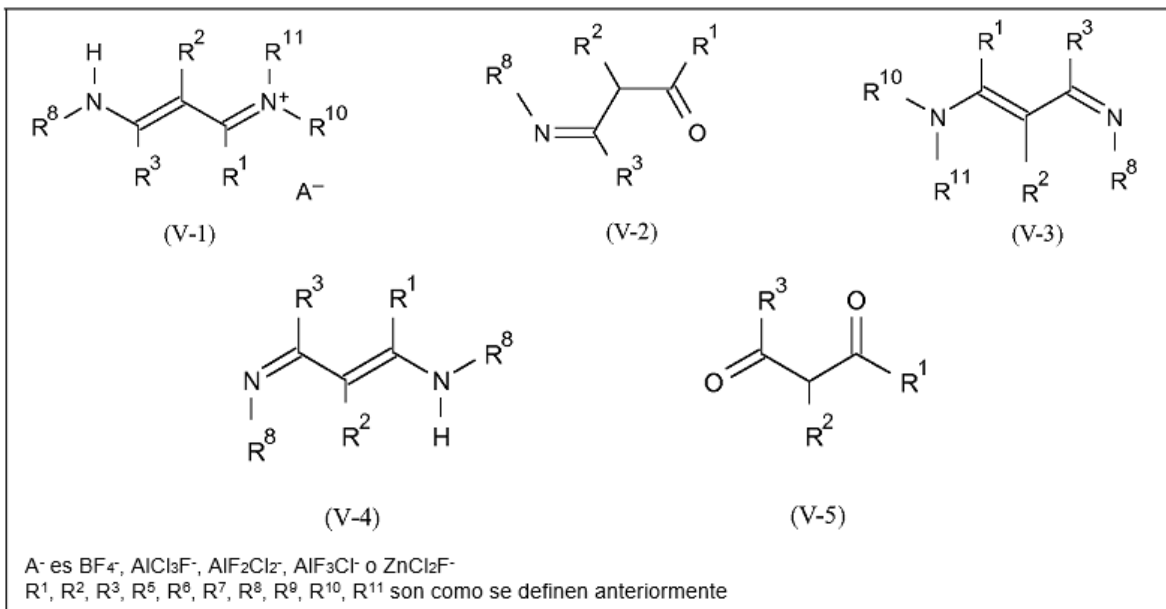
10 en la cual

R⁸ se selecciona de alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₈, arilalquilo C₇-C₁₉ y alquilarilo C₇-C₁₉, OR⁹;

R⁹ se selecciona de alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₈, arilalquilo C₇-C₁₉, alquilarilo C₇-C₁₉;

R² y R³ son como se definen anteriormente;

para formar el compuesto de fórmula (V): (V-1), (V-2), (V-3), (V-4) y (V-5)



15

y que en la etapa (B) en presencia de hidrazina H₂N-NHR⁴ (IV) - con R⁴ siendo como se define anteriormente - una ciclación de (V) se lleva a cabo 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 de la siguiente manera:

20

R¹ y R³ son cada uno seleccionado 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, tetrafluoroetil (CF₃CFH), pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo;

5 R² se selecciona de H, F, Cl, Br, COOCH₃, COOC₂H₅, COOC₃H₇, CN y CON(CH₃)₂, CON(C₂H₅)₂;

R⁴ se selecciona de H, alquilo C₁-C₈, CH₂COO-alquilo C₁-C₈, fenilo, piridilo;

R⁸ son cada uno seleccionado independientemente de metilo, etilo, *n*-, *iso*-propilo, *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, feniletilo, alquilarilo C₇-C₁₉, tolilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo;

10 X se selecciona independientemente de F o Cl;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, arilalquilo C₇-C₁₉ o

R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen pueden formar un anillo de cinco miembros.

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 de la siguiente manera:

15 R¹ y R³ son cada uno seleccionado independientemente de trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, pentafluoroetilo;

R² se selecciona de H, Cl, CN, COOC₂H₅;

R⁴ se selecciona de H, metilo, etilo, *n*-, isopropilo, *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, fenilo, CH₂COOCH₃, CH₂COOCH₂CH₃;

20 R⁸ se selecciona de metilo, etilo, *n*-, *iso*-propilo, *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, alquilarilo C₇-C₁₉;

X se selecciona independientemente de F o Cl;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈.

25 Incluso 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 de la siguiente manera:

R¹ y R³ son cada uno seleccionado independientemente de CF₂H y CF₃;

R² se selecciona de H o COOC₂H₅;

R⁴ se selecciona de H, metilo, etilo, CH₂COOCH₃, CH₂COOCH₂CH₃, fenilo;

R⁸ se selecciona de etilo, *n*-, *iso*-propilo, *n*-, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo;

30 X es F;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno seleccionado independientemente de C₁-C₁₂-alquilo.

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 de la siguiente manera:

R¹ y R³ son CF₂H;

35 R² es H;

R⁴ se selecciona de H, metilo, CH₂COOCH₂CH₃, fenilo;

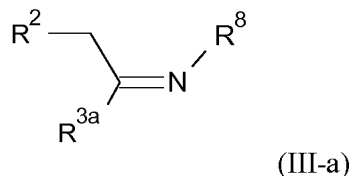
R⁸ se selecciona de *iso*-propilo y bencilo;

X es F;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno seleccionado independientemente de metilo y etilo.

40 Sorprendentemente, los pirazoles de la fórmula (I) se pueden preparar en las condiciones de la invención con buenos rendimientos y con alta pureza, lo que significa que el procedimiento de acuerdo con la invención supera las desventajas antes mencionadas de los procedimientos de preparación descritos previamente en la técnica anterior.

Un aspecto adicional de la presente invención son los compuestos de fórmula (III-a):



en la cual

R^{3a} es HCF₂;

5 R², R⁸, R⁹ son como se definen anteriormente.

Se prefieren los compuestos de fórmula (III-a) en la cual

R^{3a} es HCF₂;

R² es H;

R⁸ se selecciona de alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, bencilo.

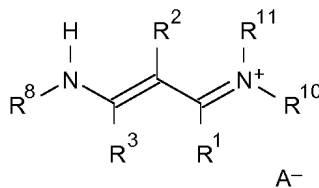
10 Más preferidos son los compuestos de fórmula (III-a) en la cual

R^{3a} es HCF₂;

R² es H;

R⁸ se selecciona de *iso*-propilo, bencilo.

Un aspecto adicional de la presente invención son los compuestos de fórmula (V-1):



15 (V-1)

en la cual los radicales son como se definen anteriormente.

Se prefieren los compuestos de fórmula (V-1) en la cual

R¹ y R³ son HCF₂;

R² es H;

20 R⁸ se selecciona de alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈ y bencilo;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁-C₅;

A⁻ es BF₄⁻.

Más preferidos son los compuestos de fórmula (V-1) en la cual

25 R¹ y R³ son HCF₂;

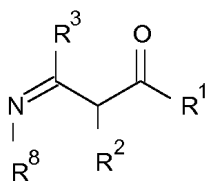
R² es H;

R⁸ se selecciona de *iso*-propilo y bencilo;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno seleccionado independientemente de metilo y etilo;

A⁻ es BF₄⁻.

Un aspecto adicional de la presente invención son los compuestos de fórmula (V-2):



(V-2)

en la cual los radicales son como se definen anteriormente.

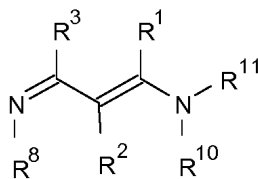
Se prefieren los compuestos de fórmula (V-2) en la cual

- 5 R¹ y R³ son HCF₂;
 R² es H;
 R⁸ se selecciona de alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈ y bencilo.

Más preferidos son los compuestos de fórmula (V-2) en la cual

- 10 R¹ y R³ son HCF₂;
 R² es H;
 R⁸ se selecciona de *iso*-propilo y bencilo.

Un aspecto adicional de la presente invención son los compuestos de fórmula (V-3):



(V-3)

en la cual los radicales son como se definen anteriormente.

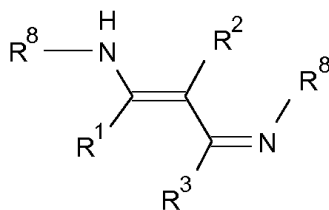
Se prefieren los compuestos de fórmula (V-3) en la cual

- 15 R¹ y R³ son HCF₂;
 R² es H;
 R⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈ y bencilo;
 R¹⁰ y R¹¹ son cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁₋₅.

Más preferidos son los compuestos de fórmula (V-3) en la cual

- 20 R¹ y R³ son HCF₂;
 R² es H;
 R⁸ se selecciona de *iso*-propilo y bencilo;
 R¹⁰ y R¹¹ son cada uno seleccionado independientemente de metilo y etilo.

Un aspecto adicional de la presente invención son los compuestos de fórmula (V-4):



(V-4)

25

en la cual los radicales son como se definen anteriormente.

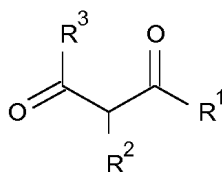
Se prefieren los compuestos de fórmula (V-4) en la cual

- R¹ y R³ son HCF₂;
- R² es H;
- R⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈ y bencilo.

5 Más preferidos son los compuestos de fórmula (V-4) en la cual

- R¹ y R³ son HCF₂;
- R² es H;
- R⁸ se selecciona de *iso*-propilo y bencilo.

Un aspecto adicional de la presente invención son los compuestos de fórmula (V-5):



(V-5)

10

en la cual

- R¹ y R³ son cada uno seleccionado independientemente de HCF₂, CF₃, CF₂Cl;
- R² es H.

Definiciones Generales

15 En el contexto de la presente invención, el término "halógeno" (**Hal**), a menos que se defina de otra manera, comprende aquellos elementos que se seleccionan del grupo que comprende flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente flúor, cloro y bromo, más preferiblemente flúor y cloro.

Opcionalmente los grupos sustituidos pueden ser mono- o polisustituidos, donde los sustituyentes en el caso de polisustituciones pueden ser los mismos o diferentes.

20 **Haloalquilo**: grupos alquilo de cadena lineal o ramificado que tienen de 1 a 6 y preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono (como se especificó anteriormente), donde algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden ser reemplazados por átomos de halógeno como se especificó anteriormente, por ejemplo (pero no limitado a) haloalquilo C₁-C₃ tal 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 de material compuesto, por ejemplo, haloalquilaminoalquilo etc., a menos que se defina en otro lugar. Se da preferencia a los grupos alquilo sustituidos por uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CHF₂), CF₃CH₂, CF₂Cl o CF₃CCl₂.

30 Los grupos **alquilo** en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de otra manera, son grupos hidrocarbilo saturados lineales, ramificados o cíclicos. La definición de alquilo C₁-C₁₂ abarca el rango más amplio definido en este 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.

35 Los grupos **alqueno** en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de otra manera, son grupos hidrocarbilo lineales, ramificados o cíclicos que contienen al menos una sola insaturación (doble enlace). La definición alqueno C₂-C₁₂ abarca el rango más amplio definido en este documento para un grupo alqueno. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de vinilo; alilo (2-propenilo), isopropenilo (1-metiletenil); but-1-enil (crotil), 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 **alquinilo** en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de otra manera, son grupos hidrocarbilo lineales, ramificados o cíclicos que contienen al menos una insaturación doble (enlace triple). La definición alquinilo C₂-C₁₂ abarca el rango más amplio definido en este documento para un grupo alquinilo. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de etinilo (acetilenilo); prop-1-inilo y prop-2-inilo.

Cicloalquilo: grupos hidrocarbilo saturados, monocíclicos que tienen de 3 a 8 y preferiblemente de 3 a 6 miembros de carbono del anillo, por ejemplo (pero no limitados a) ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Esta definición también se aplica a cicloalquilo como parte de un sustituyente de material compuesto, por ejemplo, cicloalquilalquilo etc., a menos que se defina en otro lugar.

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

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

Grupos **alquilarilo** (grupos alcarilo) en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de otra manera, son grupos arilo que están sustituidos con grupos alquilo, puede tener una cadena alquileo C₁₋₈ y puede tener, en el esqueleto arilo, uno o más heteroátomos seleccionado de O, N, P y S. La definición del grupo alquilarilo C₇₋₁₉ abarca el rango más amplio definido en este documento para un grupo alquilarilo que tiene un total de 7 a 19 átomos en la cadena esqueleto y alquileo. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de tolilo o 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo.

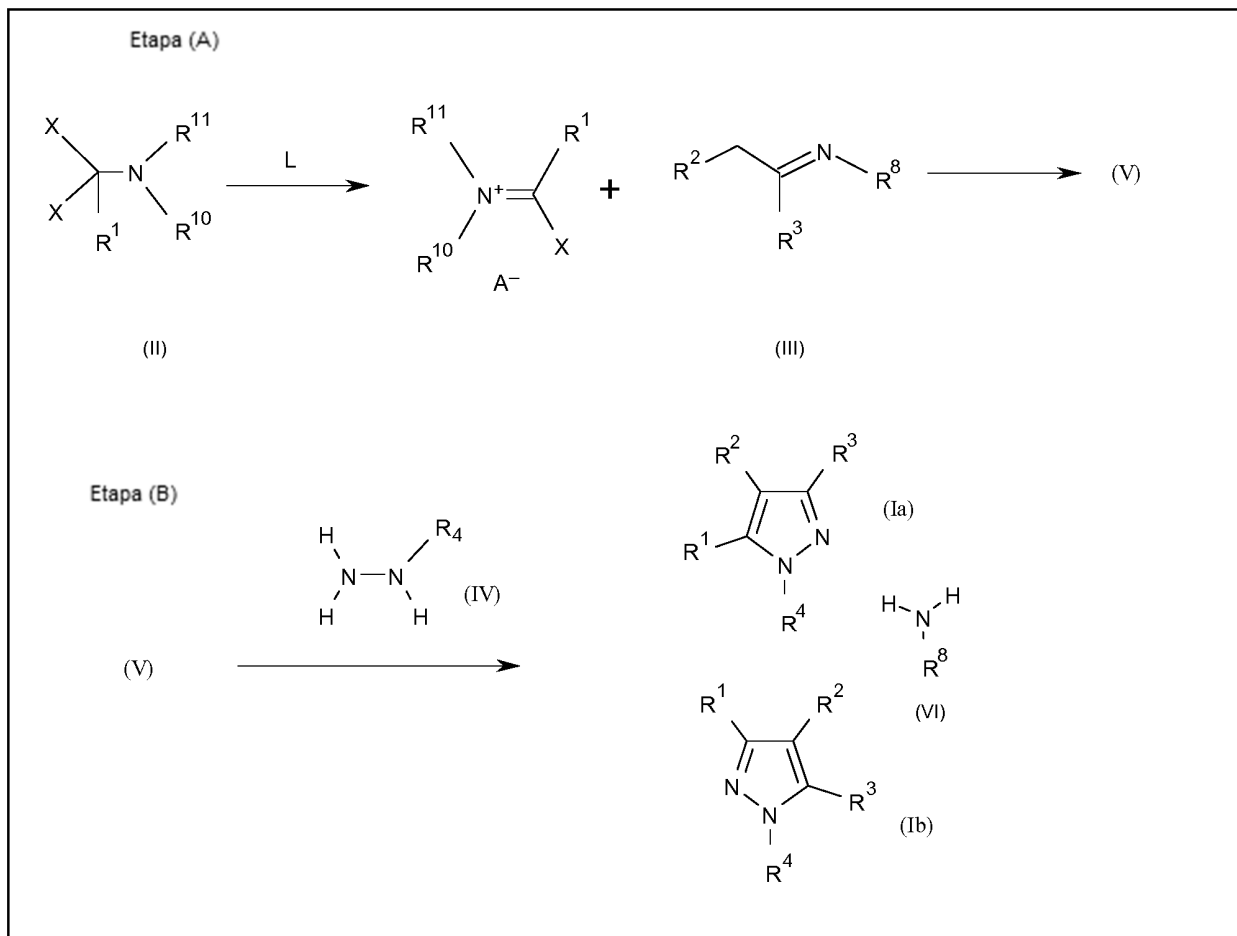
El término *intermedio* utilizado en el contexto de la presente invención describe las sustancias que se producen en el procedimiento de acuerdo con la invención y se preparan para su posterior procesamiento químico y se consumen o se utilizan en el mismo con el fin de ser convertido en otra sustancia. Los intermedios pueden a menudo ser aislados y almacenados de forma intermedia o se usa sin aislamiento previo en la etapa de reacción subsiguiente. El término "intermedio" también abarca los intermedios generalmente inestables y de corta duración que se producen de forma transitoria en las reacciones de varias etapas (etapas reacciones) y a la que los mínimos locales en el perfil de energía de la reacción pueden ser asignados.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes como mezclas de cualquiera de las diferentes formas isómeras posibles, especialmente de los estereoisómeros, por ejemplo, isómeros E y Z, treo y eritro, e isómeros ópticos, pero en su caso también de tautómeros. Tanto el E y los isómeros Z se describen y reivindican, como son los isómeros treo y eritro, así como los isómeros ópticos, cualquier mezcla de estos isómeros, y también las posibles formas tautómeras.

Descripción del procedimiento

El procedimiento se ilustra en el Esquema 1:

Esquema 1:

**Etapa (A)**

- 5 En la etapa (A), α,α -dihaloaminas de la fórmula (II) se hacen reaccionar primero, en presencia de un ácido de Lewis [L], con compuestos de la fórmula (III).

Se prefieren los compuestos de la fórmula (II) general 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).

- 10 Los compuestos de la fórmula general (II) se utilizan como agentes iminoalquilantes. Se da preferencia a 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina (TFEDMA) y 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dietilamina, y particular preferencia a 1,1,2,2-tetrafluoroetil-N,N-dimetilamina. α,α -Dihaloaminas tales como TFEDMA y reactivo de Ishikawa son disponibles comercialmente o se puede preparar (cf. *Yarovenko et al.*, Zh. Obshch. Khim. 1959, 29, 2159, Chem. Abstr. 1960, 54, 9724h o *Petrov et al.*, J. Fluor. Chem. 109 (2011) 25-31).
- 15 *Yagupolskii et al.* (Zh. Organicheskoi Khim. (1978), 14(12), 2493-6) muestra que la reacción del reactivo de Yarovenko (FCICHCF₂NEt₂) con nitrilos de la fórmula RCH₂CN (R = CN, CO₂Et) proporciona los derivados de la fórmula (NC)RC=C(NEt₂)CHFCl en aprox. 70% de rendimiento. Los compuestos de la fórmula (III) no reaccionan con α,α -dihaloaminas de la fórmula (II) en esta condición.

- 20 *Petrov et al.* (J. of Fluorine Chem. (2011), 132(12), 1198-1206) muestra que TFEDMA (HCF₂CF₂NMe₂) reacciona con β -dicetonas cíclicas para transferir un grupo difluoroacetilo.

En una realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención, la α,α -dihaloamina se hace reaccionar primero con el ácido de Lewis [L], por ejemplo, BF₃, AlCl₃, SbCl₅, SbF₅, ZnCl₂, y luego la mezcla del compuesto de la fórmula (III) se adiciona en sustancia o se disuelve en un solvente apropiado (cf. WO 2008/022777).

- 25 α,α -Dihaloaminas se hacen reaccionar con ácidos de Lewis (preparación de las sales de iminio de la fórmula (V)) de acuerdo con el adiestramiento de WO 2008/022777. De acuerdo con la invención, la reacción se realiza a

temperaturas de -20°C a $+40^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a temperaturas de -20°C a $+30^{\circ}\text{C}$, más preferiblemente de -10 a 20°C y bajo presión estándar. Debido a la sensibilidad de la hidrólisis de las α,α -dihaloaminas, la reacción se lleva a cabo en aparatos anhidros bajo atmósfera de gas inerte.

5 El tiempo de reacción no es crítico y puede, de acuerdo con el tamaño del lote y la temperatura, ser seleccionado dentro de un intervalo entre unos pocos minutos y varias horas.

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

Para el procedimiento de acuerdo con la invención 1 a 2 moles, preferido 1 a 1,5 mol, más preferido 1 a 1,2 mol de la α,α -dihaloamina de la fórmula (II) se hace reaccionar con el compuesto 1 mol de fórmula (III).

10 Los solventes apropiados 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, metil tert-butil éter, metil tert-amil éter, 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 da particular preferencia, por ejemplo, a THF, acetonitrilos, éteres, tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, y muy particular preferencia, por ejemplo, a acetonitrilo, THF, éter o diclorometano.

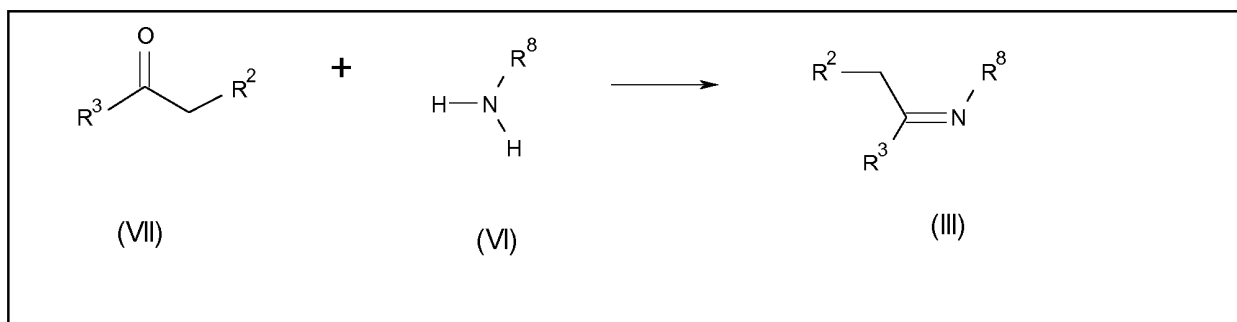
Los intermedios de la fórmula (V) formados se pueden utilizar en la etapa de ciclación sin tratamiento previo.

20 Especialmente los intermedios de la fórmula V-2 podrían ser fácilmente aislados de mezcla de reacción en forma pura después de la dilución con agua. Los compuestos aislados de la fórmula V-2 son estables durante el almacenamiento y reaccionan con hidrazina de la fórmula IV produciendo los pirazoles deseados de la fórmula (I) en alta y pureza > 95 - 96% , a tal grado que no se necesita ninguna purificación adicional.

25 Alternativamente, los intermedios se pueden aislar mediante etapas de tratamiento apropiado, caracterizar y opcionalmente purificar adicionalmente.

Los compuestos de fórmula (III) son parcialmente nuevos. Se pueden preparar a partir de aldehídos o cetonas (VII) de acuerdo con el esquema mostrado a continuación, véase también Roeschenthaler et al, J.Fluorine.Chem. v. 125, n. 6, 1039-1049 y Tetrahedron, 69 (2013), 3878-3884.

Esquema 2:



30 La reacción del compuesto (VII) y (VI) de acuerdo con la invención se realiza a temperaturas de -40°C a $+120^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a temperaturas de $+20^{\circ}\text{C}$ a $+100^{\circ}\text{C}$, más preferiblemente de 20°C a $+60^{\circ}\text{C}$ y bajo presión normal.

Para el procedimiento de acuerdo con la invención 0,9 a 2 mol, preferido de 1 a 1,8 mol, más preferido de 1 a 1,2 mol del compuesto de la fórmula (VI) se hace reaccionar con 1 mol del compuesto de la fórmula (VII).

35 En caso de que R³ sea CF₃, CF₂H, CF₂Cl y R² sea H es preferible utilizar un exceso del compuesto de la fórmula (VII), 1,02 a 2 mol, preferiblemente 1,01 a 1,8 mol, más preferiblemente 1,01 a 1,2 mol, del compuesto de la fórmula (VII) por 1 mol del compuesto de la fórmula (VI).

El tiempo de reacción no es crítico y puede, de acuerdo con el tamaño del lote y la temperatura, ser seleccionados dentro de un intervalo entre unas pocas y muchas horas.

40 Los solventes apropiados 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, metil tert-butil éter, metil tert-amil éter, 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, alcoholes tales como metanol, etanol, butanol isopropanol, ésteres tales como etil y propilacetato. Se da particular preferencia al acetato de etilo, THF, acetonitrilos, éteres, tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, etanol y muy particular preferencia a acetato de etilo, tolueno, acetonitrilo, THF, éter, diclorometano, etanol. El más preferido es tolueno.

Etapa (B)

- 10 De acuerdo con la invención, 1 mol a 2 mol, preferiblemente 1 a 1.5 mol de la hidrazina de la fórmula $\text{NH}_2\text{-NHR}^4$ para 1 mol del compuesto de fórmula (V) se utiliza.

La ciclación en la etapa (B) del compuesto de fórmula (V) se realiza a temperaturas de -40°C a $+80^\circ\text{C}$, preferiblemente a temperaturas de $+20^\circ\text{C}$ a $+70^\circ\text{C}$, más preferiblemente de $+60^\circ\text{C}$ y bajo presión estándar.

- 15 El tiempo de reacción no es crítico y puede, de acuerdo con el tamaño del lote, ser seleccionado dentro de un rango relativamente amplio.

Por lo general, la etapa (B) de ciclación se realiza sin cambiar el solvente.

Por lo general la ciclación del compuesto de la fórmula (V) procede en condición ácida.

Se da preferencia a ácidos minerales, por ejemplo, H_2SO_4 , HCl, HF, HBr, HI, H_3PO_4 o ácidos orgánicos, por ejemplo, CH_3COOH , CF_3COOH , ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico.

- 20 De acuerdo con la invención, se utilizan 0.1 mol a 2 mol, preferiblemente 0.1 a 1.5 mol del ácido para 1 mol del compuesto de fórmula (V).

Los solventes apropiados 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, metil tert-butilo éter, metil tert-amil éter, 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, ésteres como etil-, isopropil- y propilacetato. Se da particular preferencia, por ejemplo, para acetato de isopropilo, acetato de etilo, acetonitrilo, tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, y muy particular preferencia, por ejemplo, para acetato de etilo, acetonitrilo, THF, tolueno, acetato de isopropilo o xileno. Después de que la reacción ha terminado, por ejemplo, los solventes se eliminaron y el producto se aísla por filtración o destilación, o una solución de producto se lava primero con agua, la fase orgánica se concentró a presión reducida.

- 35 Los compuestos de la fórmula (Ia/b) donde R^2 es COOR^4 se pueden convertir a ácido de pirazol de la fórmula (I) siendo R^2 COOH.

La amina (VI) se puede reutilizar para la preparación del compuesto (III). Alternativamente, es atrapada por el lavado de la mezcla de reacción con ácido.

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

- 40 **Preparación del compuesto de fórmula (III):**

N-(1,1-difluoropropan-2-ilideno)propan-2-amina, (III-1)

- 45 A la mezcla de difluoroacetona (94 g, 1 mol) en 500 mL de metil tert-butil éter, se le adicionó (88 g., 1,5 mol) de isopropilamina a 10°C . Después de 1 h, se adicionó (70 g 0,5 mol) de $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ y la mezcla se agitó adicionalmente, durante 1 h. La solución orgánica se separó del jarabe en el fondo y solvente se separó por destilación a presión atmosférica. El líquido restante se destiló a vacío produciendo 139 g de cetimina con un punto de ebullición de $70\text{-}72^\circ\text{C}/400$ mbar.

^1H RMN (601 MHz, CDCl_3): δ : 5.83 (t, 1H), 3.74 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.15 (d, 6H) ppm.

^{19}F (566 MHz, CDCl_3) δ -121.4 (d, 2F) ppm.

N-1,1-difluoropropan-2-ilideno-1-fenilmetanamina, (III-2).

- 50 A la mezcla de difluoroacetona (94 g, 1 mol) en 500 mL de diclorometano, se adicionó lentamente (107 g, 1 mol) de bencilamina a 10°C . Después de 6 h a 20°C , el CH_2Cl_2 se separó por destilación a presión reducida y el líquido restante se destiló a vacío, produciendo 161 g de cetimina con punto de ebullición $80\text{-}82^\circ\text{C}/1,3$ mbar.

¹H RMN (601 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.26 (m, 5H), 5.94 (t, 1H), 4.55 (s, 2H), 2.03 (s, 3H) ppm.
¹⁹F (566 MHz, CDCl₃) δ - -121.2 (dt, 2F) ppm.

N-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilideno)propan-2-amina, (III-3) (véase preparación del Ejemplo 2), punto de ebullición 80-82°C.

5 **N-1,1,1-trifluoropropan-2-ilideno-1-fenilmetanamin (III-4)** (véase preparación del Ejemplo 2) punto de ebullición 90-91°C, 1,5 mbar.

Ejemplo 1 de la invención

3,5-bis(difluorometil)pirazol, (I-1).

10 300 mL de acetonitrilo se colocaron en un matraz de doble camisa y se enfrió a 0°C. Se adicionó en porciones AlCl₃ 74.4 g (0.553 mol) a esta temperatura bajo agitación intensa para formar la suspensión de color amarillo. A esta suspensión, se adicionó una solución de TFEDMA 80 g (0.553 mol) en 350 mL de acetonitrilo a 10°C. La mezcla de reacción se agitó, durante 1 h a temperatura ambiente y se adicionó solución de (53 g, 0,395 mol) de N-1,1(-difluoropropan-2-ilideno) propan-2-amina dentro de 1 h a 40°C y la mezcla se agitó a esta temperatura, durante 12 h. Se adicionaron lentamente 100 mL de HCl (como solución al 5% en agua) y 29 g de hidrato de hidrazina a la

15 solución de reacción para mantener la temperatura por debajo de 40°C y la mezcla se agitó, durante 5 h a 60°C formando dos fases. La capa orgánica superior se separó, se diluyó con 500 mL de metiltertbutiléter, se lavó dos veces con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para dar un producto oleoso. La destilación con vacío a 92-95°C /1 mbar dio 56,4 g (85%) de 3,5-bis(difluorometil)-1*H*-pirazol b) puro como un sólido de color blanco con un punto de fusión de 70-71°C.

20 ¹H RMN (601 MHz, CDCl₃) δ 11.93 (br, 1H), 6.88 (t, 2H, *J* = 54.8 Hz), 6.79 (s, 1H) ppm.

¹³C RMN (151 MHz, CDCN) δ 103.4(p); 111.1 (t); 143.6 (br) ppm.

¹⁹F RMN (566 Mhz), δ112.2 (d, br) ppm.

Ejemplo 2 de la invención

3,5-bis(difluorometil)pirazol, (I-1).

25 BF₃ (247 g 0.553 mol) como solución al 15% en CH₃CN₃ se colocó en el matraz y una solución de TFEDMA 80 g (0.553 mol) en 350 mL de acetonitrilo se adicionó a 10°C en porciones a esta temperatura bajo agitación intensiva. La mezcla de reacción se agitó, durante 1 h a temperatura ambiente y se adicionó solución de (53 g, 0,395 mol) de N-1,1(-difluoropropan-2-ilideno) propan-2-amina, dentro de 1 h a 40°C y la mezcla se agitó a esta temperatura, durante 12 h. Se adicionaron lentamente 20 mL de HCl y 29 g de hidrato de hidrazina a la mezcla de reacción para

30 mantener la temperatura por debajo de 40°C y la mezcla se agitó, durante 5 h a 60°C. Los volátiles se separaron a vacío, se adicionaron 300 mL de metiltertbutiléter a los residuos y solución orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para dar un producto oleoso. La destilación con vacío a 92-95°C /1 mbar dio 58 g (87%) de 3,5-bis(difluorometil)-1*H*-pirazol puro, como un sólido de color blanco con punto de fusión 70-71°C. ¹H RMN (601 MHz, CDCl₃) δ 11.93 (br, 1H), 6.88 (t, 2H, *J* = 54.8 Hz), 6.79 (s, 1H).

35 Ejemplo 3 de la invención

3-(difluorometil)-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol, (I-2).

30 mL de acetonitrilo se colocaron en un matraz de doble camisa y se enfrió a 0°C. Se adicionaron en porciones 4.8 g (0.055 mol) de BF₃·Et₂O, a esta temperatura bajo agitación intensiva para formar solución de color amarillo. Una

40 solución de TFEDMA 8 g (0.055 mol) en 35 mL de acetonitrilo se adicionó a 10°C. y la mezcla de reacción se agitó, durante 1 h a temperatura ambiente. Una solución de (5,3 g, 0,0395 mol) de N-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilideno)propan-2-amina se adicionó dentro de 1 h a 40°C y la mezcla se agitó a 40°C, durante 12 h. Se adicionaron lentamente 15 mL de HCl (como solución al 5% en agua) y 2,9 g de hidrato de hidrazina a la solución de reacción para mantener la temperatura por debajo de 40°C y la mezcla de reacción se agitó, durante 5 h a 60°C. Se adicionó agua (10 mL) y la solución se extrajo con metiltertbutileter (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se

45 lavaron con salmuera (15 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel con pentano/dietil éter (100:0 a 60:40) como eluyente para proporcionar el compuesto base puro (6,2 g, 85%) como un sólido de color amarillo pálido.

50 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.6 (br, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.76 (t, 1H, *J* = 54.5 Hz) ; ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ 140.7, 128.8, 120.3 (q, *J*_{C-F} = 266 Hz), 108.5 (t, *J*_{C-F} = 237 Hz), 103.8 ; ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ -61.7 (s, 3F), -112.9 (d, 2F, *J* = 54.7 Hz) ; HRMS (ESI) calculado para C₅H₄F₅N₂ [M+H]⁺ 187.029, encontrado 187.029.

Ejemplo 4 de la invención**3,5-bis(difluorometil)pirazol, (I-1).****Etapa A****(3 E/Z)-4-(bencilamino)-1,1,5,5-tetrafluoro-N,N-dimetilpent-3-en-2-iminio-tetrafluoroborato, (V-1-1).**

5 BF₃ (2,47 g 0.0553 mol) como una solución al 15% en CH₃CN₃ se colocó en el matraz y una solución de TFEDMA 8 g (0.0553 mol) en 35 mL de acetonitrilo se adicionó a 10°C en porciones a esta temperatura bajo agitación intensiva. La mezcla de reacción se agitó, durante 1 h a temperatura ambiente y se adicionó solución de (10.1 g, 0,0553 mol) de N-1,1-difluoropropan-2-ilideno-1-fenilmetanamina, dentro de 1 h a 40°C y la mezcla se agitó a esta temperatura, durante 12 h. El solvente se eliminó a vacío 2 mbar. El producto oleoso se analizó a través de espectroscopía RMN que muestra el compuesto puro.

Espectro ¹³C-RMN

Los datos de ¹³C RMN se tomaron de espectros HSQC y HMBC. Los datos se refieren a CD₃CN (1.3 ppm).
¹³C RMN (151 MHz, CD₃CN) δ 164.8 (s,t), 159.5 (st); 135.1 (s); 129.6 (d), 129.0 (d), 128.4 (d); 110.6 (dt), 109.6 (dt), 86.7 (d); 49.2 (t); 46.1(q,br); 43.7 (q,br) ppm.
 15 ¹H RMN (601 MHz, CD₃CN) δ 8.26 (br.s. 1H)), 7.42 (m, 2H), 7.37 (m, 3 H), 6.73 (t,1H), 6.64 (t,1H),5.09 (s,br, 1H), 4.58 (s, br, 2H), 3.33 (s,br., 6H) ppm.

Etapa B

Una interacción de (3 E/Z)-4-(bencilamino)-1,1,5,5-tetrafluoro-N,N-dimetilpent-3-en-2-iminio tetrafluoroborato con N₂H₄ y HCl en Etanol de acuerdo con las condiciones en el ejemplo 5 dio 3,5-bis(difluorometil)pirazol puro con un rendimiento del 89 %.

Ejemplo 5 de la invención**Etapa A****(4E-y 4Z)-bencilimino-1,1,5,5-tetrafluoro-pentan-2-ona (V-2-1)**

25 A una solución de 318 g de BF₃ (como solución al 15.2% p/p en CH₃CN), se le adicionaron 107 g de tetrafluoroetildimetilamina de 0 a 5°C dentro de 40 minutos. La solución de color amarillo pálido se agitó adicionalmente, durante 1 h a 0°C y la mezcla se calentó hasta 40°C dentro de 1 h. Se adicionaron 122.6 g de N-bencil-1,1-difluoro-propan-2-imina a 40°C tan rápido para mantener la temperatura en el reactor entre 40-45°C (tiempo de adición 45 min). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente, durante 2 h a 40°C para dar solución de color amarillo pálido/clara. Se adicionaron con agitación 200 mL de agua a esta solución a 0°C y después de 10-15 min se empieza a formar un precipitado de color blanco. La suspensión se agitó, durante 3-4 h a 0°C y el precipitado se separó por filtración, se lavó con 100 mL de agua y se secó a 40°C para dar 152.2 g (rendimiento 89%) del producto como un sólido de color blanco con un punto de fusión de 86-87°C.

Mezcla de isómeros E/Z en relación 25:75. RMN ¹⁹F (566 MHz, CD₃CN, CFCl₃): isómero-E: -123.2 (d), -125.2 (d) ppm.

35 Isómero-Z: -120.8 (d), -125.9 (d)
¹H RMN (601 MHz, CD₃CN): isómero-E 25%: 4.43, (d, 2H); 5.42, (s, 1H); 5.77, (t, 1H); 7.32 (t, 1H), 7.33, (m, 2H); 7.42-7.32, m, (5H); 10.67 (s, br., 1H) ppm.
 Isómero-Z 75%: 4.65, (d, 2H); 5.69, (s, 1H); 5.92, (t,1H); 6.55 (t, 1H), 5.92 (t, 1H), 7.34, (m 2H), 7.42-7.32, (m, 5H); 10.67 (s, br, 1H) ppm.

Etapa B

Las cantidades parciales del producto obtenido en la etapa A se hicieron reaccionar con hidrazina-hidrato (etapa B-1), N-metil-hidrazina (etapa B-2) y clorhidrato de hidrazinoacetato de etilo (etapa B-3), respectivamente, para formar los pirazoles respectivos de fórmula (I-1), (I-3) y (I-4), respectivamente:

Etapa B-1**45 3,5-bis(difluorometil)pirazol (I-1)**

2,4 g de hidrazina-hidrato se añadieron gota a gota a la suspensión de 10,4 g de (4E y 4Z)-bencilimino-1,1,5,5-tetrafluoro-pentan-2-ona en 60 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y después se añadieron gota a gota 15,6 g de H₂SO₄ al 30 % a la mezcla de reacción. La suspensión se agitó durante 2 h a 20 °C, el precipitado se filtró y la fase orgánica se lavó con agua. El disolvente se retiró al vacío para dar 6,5 g del producto con un punto de fusión de 73-74 °C.

^1H RMN (601 MHz, CDCl_3) δ 12.5 (br, 1H), 6.77 (t, 2H, J 54.8 Hz), 6.74 (s, 1H).

Etapa B-2

N-metil-3,5-bis(difluorometil)pirazol (I-3)

5 A una suspensión de 2,6 g de (4E y 4Z)-bencilimino-1,1,5,5-tetrafluoro-pentan-2-ona en 10 ml de etanol se añadieron 0,5 g de N-metilhidrazina a 20 °C. La mezcla se agitó durante 1 h y después se acidificó por la adición de 3,6 g de H_2SO_4 al 30 %. Después de 1 h la mezcla se evaporó al vacío y el producto se extrajo con éter metiliterbutílico. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró al vacío para dar 1,7 g (rendimiento del 94 %) de producto oleaginoso.

10 ^1H RMN (601 MHz, CD_3CN) δ 3.95 (s, 3H), 6.77 (t, 1H, $2J=54.7$ Hz); 6.78 (s, 1H); 6.95 (t, 1H, $2J=53.4$ Hz) ppm.
 ^{19}F RMN (566 MHz, CD_3CN , CFCl_3) δ : -112.8 (d); 115.4 (d) ppm.
 m/z: 182.

Etapa B-3

[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetato de etilo (I-4)

15 A una suspensión de 0,7 g de (4E y 4Z)-bencilimino-1,1,5,5-tetrafluoro-pentan-2-ona en 20 ml de etanol se añadieron 0,45 g de clorhidrato de hidrazinoacetato de etilo a 20 °C. La mezcla se agitó durante 10 h a 40 °C y después se acidificó mediante la adición de 0,95 g de H_2SO_4 al 30 %. Después de 1 h la mezcla se evaporó al vacío y el producto se extrajo con éter metiliterbutílico. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró al vacío para dar 1,7 g (rendimiento del 94 %) de producto oleaginoso.

20 ^1H RMN (601 MHz, CD_3CN) δ : 1.24 (t, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.07 (s, 2H) 6.79 (t, 1H, $J=54.7$ Hz); 6.86 (s, 1H); 6.94 (t, 1H, $J=53.5$ Hz) ppm.
 ^{19}F RMN (566 MHz, CD_3CN) δ : -112.7 (d); -115.4 (d) ppm.
 m/z : 254

Preparación del compuesto intermedio (V-2-2):

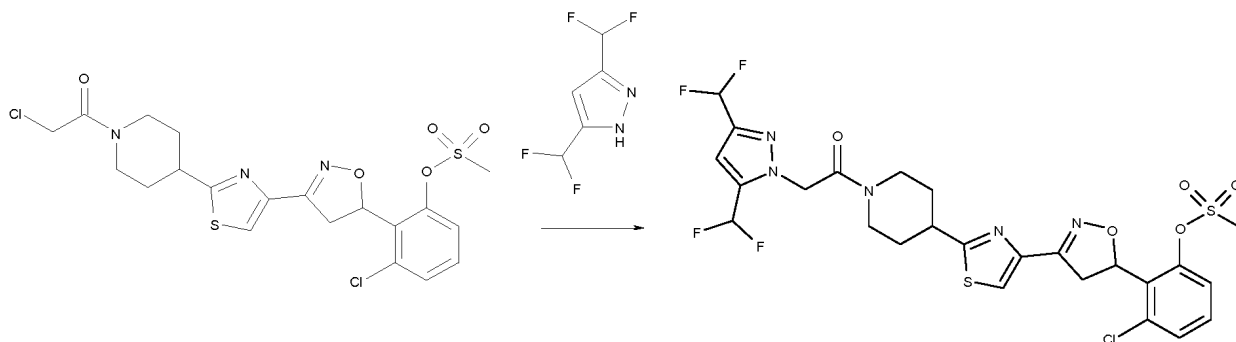
(4E-y 4Z)-isopropilimino-1,1,5,5-tetrafluoro-pentan-2-ona (V-2-2)

25 A una solución de 24.5 de BF_3 (como solución al 15.2% p/p en CH_3CN) 8.2 g de tetrafluoroetildimetilamina se adicionaron a 0 a 5°C dentro de 40 minutos. La solución de color amarillo pálido se agitó adicionalmente, durante 1 h a 0°C y la mezcla se calentó hasta 40°C dentro de 1 h. Se adicionaron 6.75 g de N-isopropil-1,1-difluoro-propan-2-imina a 40°C tan rápido para mantener la temperatura en un reactor entre 40-45°C (tiempo de adición 45 min). La mezcla de reacción se agitó adicionalmente, durante 2 h a 40°C para dar solución de color amarillo pálido/clara. Se adicionaron con agitación 50 mL de agua a esta solución a 0°C y la mezcla de dos-fases se agitó, durante 1 h a 0°C y el producto se extrajo con acetato de etilo, el extracto orgánico se lavó con 100 mL de agua y se secó sobre MgSO_4 para dar 9,5 g (rendimiento 89%) del aceite como una mezcla de isómeros E/Z en relación 83:17.

30 RMN ^{19}F (566 MHz, CD_3CN): isómero-Z: -120.5 (d), -125.7 (d) ppm.
 35 Isómero-E: -123.1 (d), -125.0 (d) ppm.
 ^1H RMN (601 MHz, CD_3CN) isómeros E/Z: 1.23, 1.27 (D, 6H); 3.72, 3.97 (M, 1H); 5.43, 5.57 (S, 1H); 5.85, 7,33, 5.90, 6.53 (T, 1H); 10.52 (S, br, 1H) ppm.
 m/z: 213.

Uso del pirazol (I-1) para la preparación de fungicidas

40 2-{3-[2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}-3-clorofenil metanosulfonato

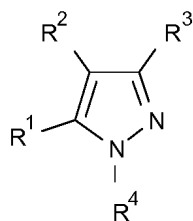


16 g (0.03 mol) de 3-cloro-2-(3-[2-(1-(cloroacetil)piperidin-4-il]-1,3-tiazol-4-il)-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il)fenilo metanosulfonato, 5,7 g (0.033 mol) 3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol, 4,9 g (0.046 mol) carbonato de sodio y 1.5 g

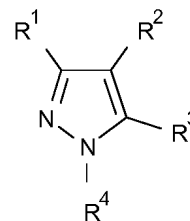
- 5 (0.005 mol) de bromuro de tetrabutilamonio se suspenden en 100 mL de acetonitrilo. La mezcla se calienta hasta 70°C y se agitó, durante 3.5 horas. A 40°C la mayor parte del solvente se separa por filtración a vacío y se reemplaza por 100 ml de tolueno. La mezcla se enfrió a 20°C, se agitó, durante 1 hora, sin semillas y a continuación se enfrió a 5°C y se agitó, durante 1 hora. Se adiciona una mezcla de 20 mL de agua y 6 mL de HCl al 20% y se agitó, durante 30 minutos. El sólido se separó por filtración, se lavó con tolueno y agua y se secó a 45°C a vacío. Se obtienen 18 g de 2-{3-[2-(1-[[3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol-1-il]acetil]piperidin-4-il)-1,3-tiazol-4-il]-4,5-dihidro-1,2-oxazol-5-il}-3-clorofenil metanosulfonato con una pureza del 94% (rendimiento: 84%).

REIVINDICACIONES

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



(Ia)

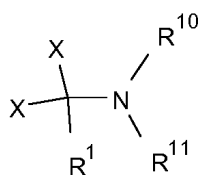


(Ib)

en las cuales

- 5 R¹ y R³ son cada uno seleccionado independientemente de haloalquilo C₁-C₆;
 R² se selecciona de H, halógeno, COOH, (C=O)OR⁵, CN y (C=O)NR⁶R⁷;
 R⁴ se selecciona de H, alquilo C₁-C₈, CH₂COO alquilo C₁-C₈, arilo, piridilo;
 R⁵ se selecciona de alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₈, arilalquilo C₇-C₁₉ y alquilarilo C₇-C₁₉;
 10 R⁶ y R⁷ son cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₈, arilalquilo C₇-C₁₉ y alquilarilo C₇-C₁₉ o en las cuales
 R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen pueden formar un anillo de cuatro, cinco o seis miembros

caracterizado porque en la etapa (A), α,α-dihaloaminas de la fórmula (II),

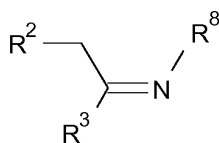


(II)

en la cual

- 15 R¹ es como se define anteriormente;
 X se selecciona independientemente de F, Cl o Br,
 R¹⁰ y R¹¹ son cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₈, arilalquilo C₇-C₁₉ y alquilarilo C₇-C₁₉ o donde
 R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen pueden formar un anillo de cinco o seis miembros;

20 se hacen reaccionar con los compuestos de la fórmula (III),

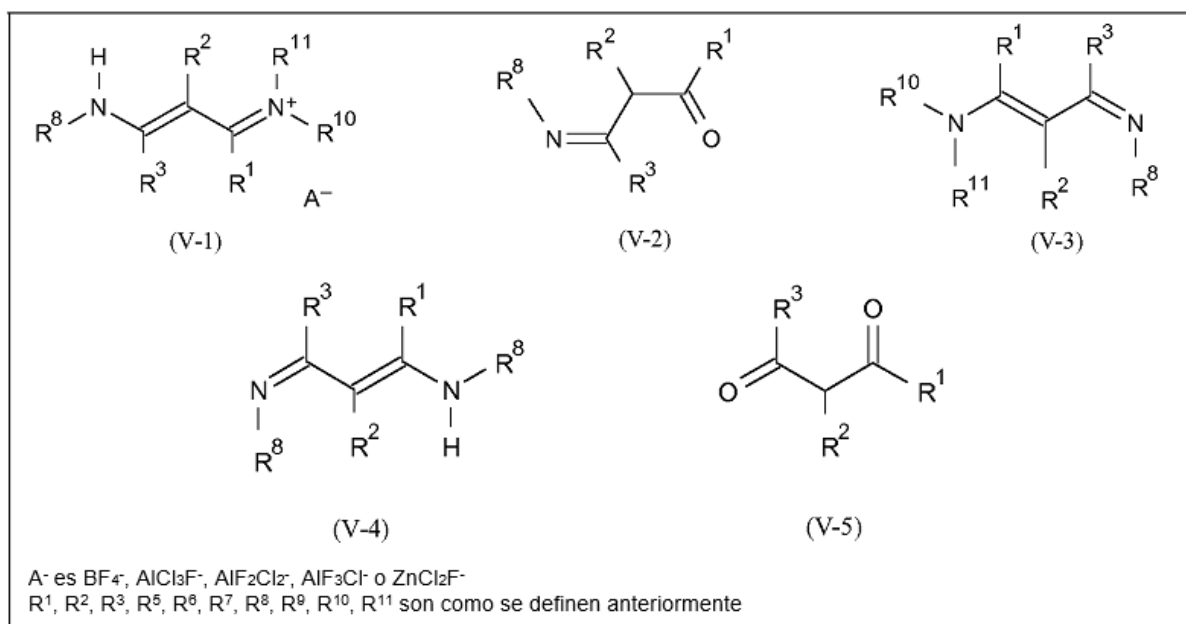


(III)

en la cual

- 25 R⁸ se selecciona de alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₈, arilalquilo C₇-C₁₉ y alquilarilo C₇-C₁₉, OR⁹;
 R⁹ se selecciona de alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₈, arilalquilo C₇-C₁₉, alquilarilo C₇-C₁₉;
 R² y R³ son como se definen anteriormente;

para formar el compuesto de fórmula (V): (V-1), (V-2), (V-3), (V-4) y (V-5)



y porque en la etapa (B) en presencia de hidrazina H₂N-NHR⁴ (IV) - siendo R⁴ como se define anteriormente -una ciclación de (V) se lleva a cabo para formar (Ia/Ib).

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

5 R¹ y R³ son cada uno seleccionado 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, F, Cl, Br, COOCH₃, COOC₂H₅, COOC₃H₇, CN y CON(CH₃)₂, CON(C₂H₅)₂;

10 R⁴ se selecciona de H, C₁-C₈-alquilo, CH₂COOC₁-C₈-alquilo, fenilo, piridilo;

R⁸ son cada uno seleccionado independientemente de metilo, etilo, *n*-, *iso*-propilo, *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, feniletilo, alquilarilo C₇-C₁₉, toliilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo;

X se selecciona independientemente de F o Cl;

15 R¹⁰ y R¹¹ son cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈, arilalquilo C₇-C₁₉ o R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen pueden formar un anillo de cinco miembros.

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

20 R¹ y R³ son cada uno seleccionado independientemente de trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, pentafluoroetilo;

R² se selecciona de H, Cl, CN, COOC₂H₅;

R⁴ se selecciona de H, metilo, etilo, *n*-, isopropilo, *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, fenilo, CH₂COOCH₃, CH₂COOCH₂CH₃;

R⁸ se selecciona de metilo, etilo, *n*-, *iso*-propilo, *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo, alquilarilo C₇-C₁₉;

25 X se selecciona independientemente de F o Cl;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁-C₁₂, cicloalquilo C₃-C₈.

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

R¹ y R³ son cada uno seleccionado independientemente de CF₂H y CF₃;

R² se selecciona de H o COOC₂H₅;

30 R⁴ se selecciona de H, metilo, etilo, CH₂COOCH₃, CH₂COOCH₂CH₃, fenilo;

R⁸ se selecciona de etilo, *n*-, *iso*-propilo, *n*-, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo;

X es F;

R¹⁰ y R¹¹ son cada uno seleccionado independientemente de alquilo C₁-C₁₂.

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

35 R¹ y R³ son CF₂H₂;

R² es H;

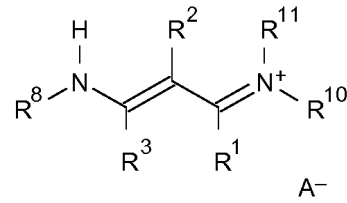
R⁴ se selecciona de H, metilo, CH₂COOCH₂CH₃, fenilo;

R⁸ se selecciona de *iso*-propilo y bencilo;

X es F;

40 R¹⁰ y R¹¹ son cada uno seleccionado independientemente de metilo y etilo.

6. Compuestos de fórmula (V-1)

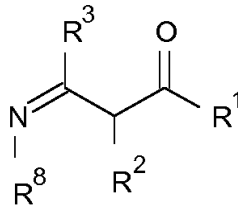


(V-1)

en la cual

- 5 R^1 y R^3 son HCF_2 ;
 R^2 es H;
 R^8 se selecciona de alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_8 y bencilo;
 R^{10} y R^{11} son cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_1-C_5 ;
 A^- es BF_4^- .

7. Compuestos de fórmula (V-2)



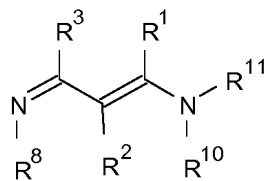
(V-2)

10

en la cual

- R^1 y R^3 son HCF_2 ;
 R^2 es H;
 R^8 se selecciona de alquilo C_1-C_{12} , cicloalquilo C_3-C_8 y bencilo.

15 8. Compuestos de fórmula (V-3)

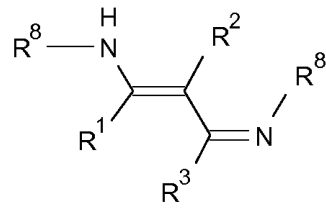


(V-3)

en la cual

- 20 R^1 y R^3 son HCF_2 ;
 R^2 es H;
 R^8 se selecciona de alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} y bencilo;
 R^{10} y R^{11} son cada uno seleccionado independientemente de alquilo C_{1-5} .

9. Compuestos de fórmula (V-4)



(V-4)

en la cual

- 5 R¹ y R³ son HCF₂;
 R² es H;
 R⁸ se selecciona de alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈ y bencilo.