

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 577**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)

C07D 231/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2015 PCT/EP2015/062691**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15189141**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2015 E 15726634 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.04.2018 EP 3154946**

54 Título: **Proceso para preparar derivados de 3,5-bis(haloalquil)pirazol por medio de la acilación de Hidrazonas**

30 Prioridad:

11.06.2014 EP 14172037

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

15.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII y
LUI, NORBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 672 577 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar derivados de 3,5-bis(haloalquil)pirazol por medio de la acilación de Hidrazonas

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

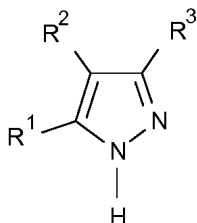
5 Los derivados de ácido polifluoroalquilpirazolilcarboxílico y 3,5-bis(haloalquil)pirazoles son precursores valiosos de ingredientes fungicidas activos (WO 2003/070705, WO 2008/013925, WO 2012/025557).

Los derivados de ácido pirazolcarboxílico se preparan, en general, haciendo reaccionar derivados de ácido acrílico que tienen dos grupos salientes con hidrazinas (WO 2009/112157 y WO 2009/106230). WO 2005/042468 describe un proceso para preparar ésteres de ácido 2-dihaloacil-3-aminoacrílico haciendo reaccionar haluros de ácido con ésteres de ácido dialquilaminoacrílico y posterior ciclación de los mismos con alquil-hidrazinas. WO 2008/022777 describe un proceso 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 posterior reacción de los mismos con alquilhidrazinas.

15 Los 3,5-bis(fluoroalquil)pirazoles se preparan haciendo reaccionar bisperfluoroalquil dicetonas (por ejemplo 1,1,1,5,5,5-hexafluoroacetilacetona) con hidrazinas (véase *Pashkevich et al.*, Zhurnal Vsesoyuznogo Khimicheskogo Obshchestva im. D. I. Mendeleeva (1981), 26(1), 105-7), siendo el rendimiento solamente del 27 - 40%. La síntesis, aislamiento y purificación de las polifluoroalquil dicetonas son muy complejas puesto que los compuestos son generalmente muy volátiles y sumamente tóxicos.

20 A la luz del estado de la técnica descrito anteriormente, un objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un proceso que no tenga las desventajas mencionadas con anterioridad y, por ende, que proporcione una ruta hacia los derivados de 3,5-bis(haloalquil)pirazol con altos rendimientos.

El objetivo descrito anteriormente se logró mediante un proceso para preparar 3,5-bis(haloalquil)pirazoles de la fórmula (I),

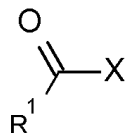


(I)

en la cual

- 25 R^1 y R^3 se seleccionan independientemente, en cada caso, entre haloalquilo C_1-C_6 ;
 R^2 se selecciona entre H, halógeno, COOH, (C=O)OR⁵, CN y (C=O)NR⁶R⁷;
 R^5 se selecciona entre alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-18} , arilalquilo C_{7-19} y alquilarilo C_{7-19} ;
 R^6 y R^7 se seleccionan independientemente, en cada caso, entre alquilo C_{1-12} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo C_{6-18} , arilalquilo C_{7-19} y alquilarilo C_{7-19} , o donde
 30 R^6 y R^7 en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo de cuatro, cinco o seis miembros

caracterizado porque en la etapa (A), se hacen reaccionar derivados de ácido de la fórmula (II),

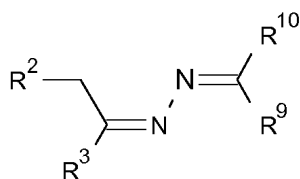


(II)

en la cual

- 35 R^1 es según lo definido anteriormente;
 X se selecciona entre F, Cl, Br o $-OC(O)R^1$

con compuestos de la fórmula (III),



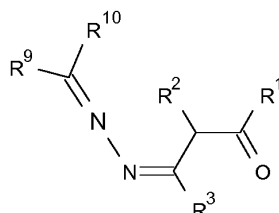
(III)

en la cual

R⁹, R¹⁰ se seleccionan independientemente, en cada caso, entre alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₈, arilalquilo C₇₋₁₉, alquilarilo C₇₋₁₉;

5 R² y R³ son según lo definido con anterioridad;

para formar el compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en la cual

R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰ son según lo definido con anterioridad

10 y caracterizado porque en la etapa (B) tiene lugar la ciclación de (IV) para formar (I).

Se prefiere un proceso de acuerdo con la invención, donde los radicales en la fórmula (I), (II), (III) y (IV) se definen de la siguiente manera:

15 R¹ y R³ se seleccionan independientemente, en cada caso, entre 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 entre H, F, Cl, Br, COOCH₃, COOC₂H₅, COOC₃H₇, CN y CON(CH₃)₂, CON(C₂H₅)₂;

R⁹ se selecciona entre metilo, etilo, *n*-, *iso*-propilo, *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, feniletilo, toliilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo;

20 X se selecciona independientemente entre F, Cl o -OC(O)R¹;

R¹⁰ se selecciona entre alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, arilalquilo C₇₋₁₉.

Más preferido es un proceso de acuerdo con la invención, donde los radicales en la fórmula (I), (II), (III) y (IV) son definidos de la siguiente manera:

25 R¹ y R³ se seleccionan independientemente, en cada caso, entre trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, pentafluoroetilo;

R² se selecciona entre H, Cl, CN, COO(C₂H₅)₂;

R⁹ se selecciona entre metilo, etilo, *n*-, *iso*-propilo, *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo;

30 X se selecciona independientemente entre F, Cl o -OC(O)R¹;

R¹⁰ se selecciona entre alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈.

Aún más preferido es un proceso de acuerdo con la invención, donde los radicales en la fórmula (I), (II), (III) y (IV) son definidos de la siguiente manera:

R¹ y R³ se seleccionan independientemente, en cada caso, entre CF₂H, CF₃;

R² se selecciona entre H o COOC₂H₅;

35 R⁹ se selecciona entre etilo, *n*-, *iso*-propilo, *n*-, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo;

X es F o $-OC(O)R^1$;
 R^{10} se selecciona entre metilo, etilo, *n*-, *iso*-propilo, *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo.

El más preferido es un proceso de acuerdo con la invención, donde los radicales en la fórmula (I), (II), (III) y (IV) son definidos de la siguiente manera:

- 5 R^1 y R^3 se seleccionan independientemente, en cada caso, entre CF_2H , CF_3 ;
 R^2 es H;
X es F o $-OC(O)R^1$;
 R^9 se selecciona entre *iso*-propilo, bencilo;
 R^{10} se selecciona entre metilo, etilo.
- 10 Sorprendentemente, los pirazoles de la fórmula (I) se pueden preparar en condiciones inventivas con buenos rendimientos y con elevada pureza, lo que quiere decir que el proceso de acuerdo con la invención supera las desventajas mencionadas anteriormente de los procesos de preparación descritos previamente en el estado de la técnica.

Definiciones generales

- 15 En el contexto de la presente invención, el término "halógeno" (**Hal**), a menos que se defina en forma diferente, comprende aquellos elementos los cuales se seleccionan del grupo que comprende flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente flúor, cloro y bromo, más preferentemente flúor y cloro.

Opcionalmente los grupos sustituidos pueden ser sustituidos una o varias veces, donde los sustituyentes en el caso de las polisustituciones pueden ser iguales o diferentes.

- 20 **Haloalquilo**: grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen de 1 a 6 y preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono (según lo especificado anteriormente), donde algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden ser reemplazados por átomos de halógeno según lo especificado anteriormente, por ejemplo (aunque meramente a título enunciativo) haloalquilo C_1-C_3 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 es también aplicable a haloalquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo haloalquilaminoalquilo etc., a menos que se defina en otra parte. Se prefieren los grupos alquilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo trifluorometilo (CF_3), difluorometilo (CHF_2), CF_3CH_2 , CF_2Cl o CF_3CCl_2 .

- 30 Los grupos **alquilo** en el contexto de la presente invención, a menos que se defina en forma diferente, son grupos hidrocarbilo saturados lineales o ramificados. La definición alquilo C_1-C_{12} abarca el rango más amplio definido en la presente 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 **Cicloalquilo**: grupos hidrocarbilo monocíclicos, saturados, que tienen de 3 a 8 y preferentemente de 3 a 6 miembros del anillo de carbono, por ejemplo (aunque meramente a título enunciativo) ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Esta definición es también aplicable a cicloalquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo cicloalquilalquilo etc., a menos que se defina lo contrario.

- 40 Grupos **arilo** en el contexto de la presente invención, a menos que se defina en forma diferente, son grupos hidrocarbilo aromáticos los cuales pueden tener uno, dos o más heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S. La definición arilo C_{6-18} abarca el rango más amplio definido en la presente invención para un grupo arilo que tiene de 5 a 18 átomos del 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.

- 50 Grupos **arilalquilo** (grupos aralquilo) en el contexto de la presente invención, a menos que se defina en forma diferente, son grupos alquilo los cuales son sustituidos con grupos arilo, pueden tener una cadena alquileno C_{1-8} y pueden tener, en el esqueleto del arilo, uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S. La definición de grupo aralquilo C_{7-19} abarca el rango más amplio definido en la presente invención para un grupo arilalquilo que tiene un total de 7 a 19 átomos en el esqueleto y cadena alquileno. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de bencilo y feniletilo.

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

10 El término *intermediario* utilizado en el contexto de la presente invención describe las sustancias que se producen en el proceso de acuerdo con la invención y se preparan para el posterior procesamiento químico y se consumen o se utilizan en dicho proceso para ser convertidos en otra sustancia. Los compuestos intermediarios a menudo pueden ser aislados y almacenados en forma intermedia o son utilizados sin aislamiento previo en el paso de reacción posterior. El término "intermediario" abarca además a los intermediarios generalmente inestables y de corta vida los cuales se producen transitoriamente en reacciones de múltiples etapas (reacciones por etapas) y a los cuales se les puede asignar mínimos locales en el perfil energético de la reacción.

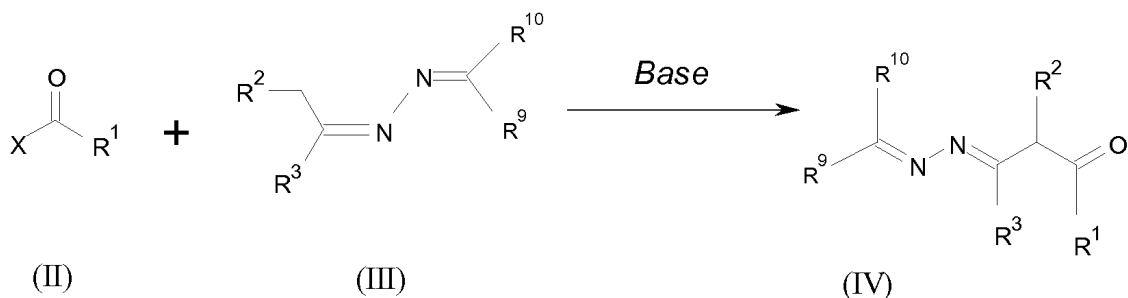
15 Los compuestos de la invención pueden estar presentes como mezclas de cualquiera de las formas isoméricas diferentes posibles, especialmente de estereoisómeros, por ejemplo isómeros E y Z, isómeros treo y eritro, e isómeros ópticos, aunque, si resulta apropiado, también de tautómeros. Tanto los isómeros E como los Z son descritos y reivindicados, al igual que los isómeros treo y eritro, y también los isómeros ópticos, cualquiera de las mezclas de estos isómeros, y también las posibles formas tautoméricas.

Descripción del proceso

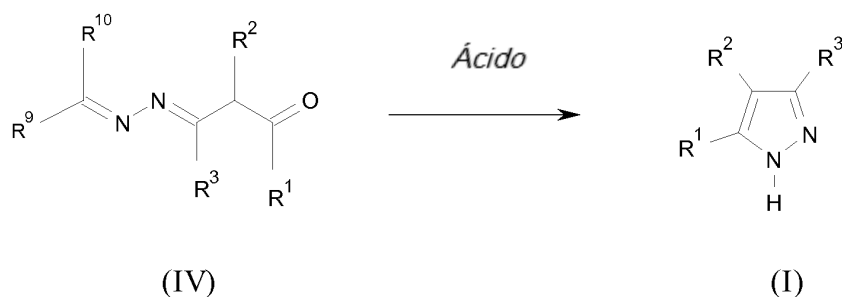
20 El proceso es ilustrado en el Esquema 1:

Esquema 1:

Etapa A:



Etapa B:



25 **Etapa A:**
En la etapa A, se hacen reaccionar, en primer lugar, los derivados de ácido de la fórmula (II), en presencia de una base, con compuestos de la fórmula (III).

30 Los compuestos preferidos de la fórmula general (II) son cloruro de trifluoroacetilo, fluoruro de trifluoroacetilo, fluoruro de difluoroacetilo, cloruro de difluoroacetilo, bromuro de trifluoroacetilo. También es posible generar un compuesto de fórmula (II) in situ, por ejemplo, utilizando ácido trifluoroacético, cloruro de pivaloilo y piridina (ver WO 2003/051820).

La etapa A de acuerdo con la invención se efectúa a temperaturas de 0 °C a +120 °C, preferentemente a temperaturas de +20 °C a +100 °C, más preferentemente a 20 °C hasta +60 °C y bajo presión estándar. Las bases típicas son trialkilaminas, piridina, alquilpiridinas, picolininas, DBU. Las bases preferidas son alquilpiridinas.

5 El tiempo de reacción no es importante y puede seleccionarse, de acuerdo con el tamaño y temperatura de los lotes, dentro de un rango entre unos pocos minutos y varias horas.

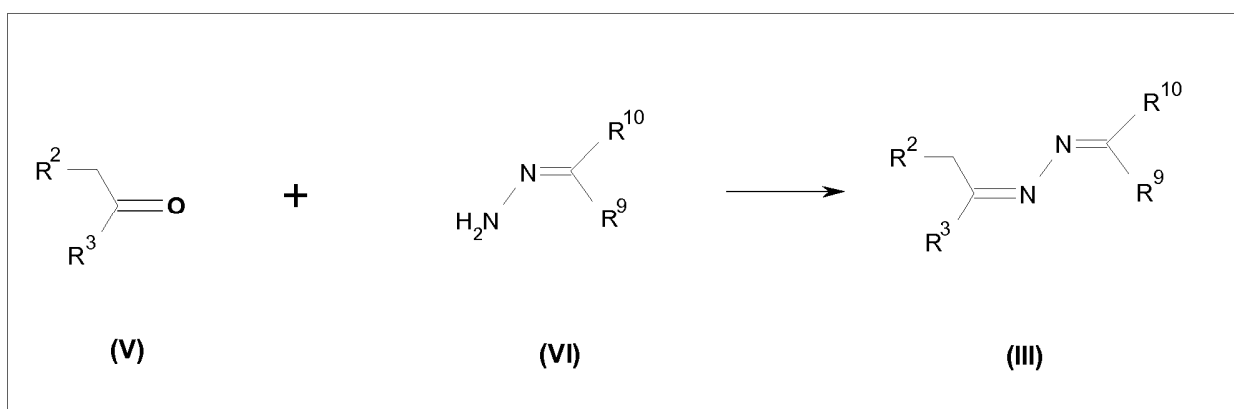
Para el proceso de acuerdo con la invención, se hacen reaccionar 1 a 2 moles, preferentemente de 1 a 1,5 moles, con máxima preferencia de 1 a 1,2 moles de los derivados de ácido de la fórmula (II) con 1 mol de compuestos de fórmula (III).

10 Los solventes 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 metil terbutílico, éter metil teramílico, dioxano, tetrahydrofurano, 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 sulfóxido de dimetilo o sulfonas tales como sulfolano. Se prefieren particularmente, por ejemplo, el THF, acetonitrilos, éteres, tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, y se prefieren en forma muy particular, por ejemplo, diclorometano, éter o dicloroetano. Los intermediarios de la fórmula (V) formados pueden utilizarse en la etapa de ciclación sin elaboración previa.

20 Alternativamente, los intermediarios pueden aislarse mediante etapas de elaboración adecuadas, pueden caracterizarse y opcionalmente pueden purificarse adicionalmente.

Se pueden preparar los compuestos de fórmula (III) a partir de aldehídos o cetonas de fórmula (V) de acuerdo con el esquema que se muestra a continuación:

Esquema 2:



La reacción de los compuestos de fórmula (V) (en la cual los radicales son según lo definido con anterioridad) y los compuestos de fórmula (VI) (en la cual los radicales son según lo definido con anterioridad) se efectúa a temperaturas de -40 °C a +120 °C, preferentemente a temperaturas de +20 °C a +100 °C, más preferentemente a 20 °C hasta +60 °C y bajo presión estándar.

30 Para este proceso se hace reaccionar 0,9 a 1,8 mol, preferentemente 1 a 1,6 mol, con máxima preferencia de 1 a 1,4 mol del compuesto de la fórmula (V) con 1 mol del compuesto de la fórmula (VI).

Se prefiere tener una relación de 1:1.

El tiempo de reacción no es crucial y puede seleccionarse, de acuerdo con el tamaño y la temperatura de los lotes, dentro de un rango entre unas pocas horas y muchas horas. El tiempo de reacción típico es de 1-5 h.

35 Los solventes 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 metil terbutílico, éter metil teramílico, dioxano, tetrahydrofurano, 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 sulfóxido de dimetilo o sulfonas tales como sulfolano, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol. Se prefieren particularmente, por ejemplo, el THF,

acetonitrilos, éteres, tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, etanol y son muy particularmente preferidos, por ejemplo, el acetonitrilo, THF, éter, diclorometano, etanol.

Etapa B:

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

El tiempo de reacción no es crucial y puede seleccionarse, de acuerdo con el tamaño de los lotes, dentro de un rango relativamente amplio.

En general, la etapa de ciclación (B) se lleva a cabo sin cambiar el solvente. En general, la ciclación del compuesto de la fórmula (IV) prosigue en condiciones ácidas.

10 Se prefieren los ácidos minerales, por ejemplo H_2SO_4 , HCl, HF, HBr, HI, H_3PO_4 o los ácidos orgánicos, por ejemplo CH_3COOH , CF_3COOH , ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico. Se utiliza 0,1 mol a 2 moles, preferentemente de 0,1 a 1,5 mol del ácido para 1 mol del compuesto de fórmula (IV).

15 Los solventes 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 metil terbutílico, éter metil teramílico, dioxano, tetrahydrofurano, 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 sulfóxido de dimetilo o sulfonas tales como sulfolano. Se prefieren particularmente, por ejemplo, acetoneitrilos, tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, y se prefieren muy especialmente, por ejemplo, los acetoneitrilos, THF, tolueno o xileno. Una vez terminada la reacción, por ejemplo, se eliminan los solventes y se aísla el producto mediante filtración, o el producto se lava, en primer lugar, con agua y se extrae, se elimina la fase orgánica y se elimina el solvente bajo presión reducida.

25 Los compuestos de la fórmula (I) donde R^2 es igual a $(\text{C}=\text{O})\text{OR}^5$ pueden luego convertirse en ácidos de pirazol de la fórmula (I) donde R^2 es igual a COOH.

La amina (IV) se puede volver a utilizar para la preparación del compuesto (III). Alternativamente, se atrapa lavando la mezcla de reacción con ácido.

La invención es ilustrada mediante los siguientes ejemplos:

30 **Ejemplo 1**

Hidrazona de benzofenona (1). Una mezcla de benzofenona (10 g, 54,9 mmol), hidrazina monohidrato (3,78 mL, 76,8 mmol) y etanol absoluto (20 mL) se sometió a reflujo durante 12 h. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y se recristalizó el producto en bruto a partir de etanol absoluto para proporcionar **1** como agujas blancas (8,78 g, 82%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) \square 7,52-7,38 (m, 5H), 7,29-7,20 (m, 5H), 5,42 (br, 2H); ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) $\square\square$ 149,1, 138,5, 133,1, 129,5, 128,9, 128,8, 128,2, 128,1, 126,5; HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 197,107, encontrado 197,107

Ejemplo 2

40 **1-(Difenilmetil)-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-iliden)hidrazina (2a).** Una mezcla de hidrazona de benzofenona **1** (2 g, 10,2 mmol) y 1,1,1-trifluoroacetona (2,3 mL, 25,5 mmol) se agitó a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción en éter dietílico, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró bajo presión reducida para eliminar los volátiles. Se obtuvo el producto puro **2a** como un aceite amarillo (2,93 g, 98%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) \square 7,69-7,63 (m, 2H), 7,47-7,33 (m, 6H), 7,21-7,13 (m, 2H), 2,08 (s, 3H); ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) $\square\square$ 159,8, 148,2 (q, $J_{\text{C-F}} = 34$ Hz), 137,2, 134,0, 132,4, 130,5, 129,5, 128,9, 128,3, 128,1, 120,4 (q, $J_{\text{C-F}} = 276$ Hz), 12,8; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) $\square\square\square$ -72,3 (s, 3F); HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 291,111, encontrado 291,110

45 **Ejemplo 3**

50 **1-(1,1-Difluoropropan-2-iliden)-2-(difenilmetil)hidrazina (2b).** Una mezcla de hidrazona de benzofenona **1** (2 g, 10,2 mmol) y 1,1-difluoroacetona (2,07 mL, 25,5 mmol) se agitó a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción en éter dietílico, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró bajo presión reducida para eliminar los volátiles. Se obtuvo el producto puro **2b** como un aceite amarillo (2,59 g, 93%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) \square 7,70-7,62 (m, 2H), 7,46-7,30 (m, 6H), 7,20-7,10 (m, 2H), 5,92 (t, 1H, $J = 56$ Hz), 2,04 (s, 3H); ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) $\square\square$ 160,1, 154,5 (t, $J_{\text{C-F}} = 32$ Hz), 137,4, 134,4, 132,4, 130,4, 129,3, 128,8, 128,3, 128,1, 114,4 (t, $J_{\text{C-F}} = 239$ Hz), 11,0; ^{19}F (376 MHz, CDCl_3) $\square\square\square$ -120,1 (d, 2F, $J = 55$ Hz); HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 295,102, encontrado 295,102.

Ejemplo 4

5 **1-(1-Cloro-1,1-difluoropropan-2-iliden)-2-(difenilmetileno)hidrazina (2c).** Una mezcla de hidrazona de benzofenona **1** (1 g, 5,09 mmol) y 1-cloro-1,1-difluoroacetona (1,25 mL, 12,7 mmol) se agitó a 40 °C durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción en éter dietílico, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para eliminar los volátiles. Se obtuvo el producto puro **2c** como un aceite amarillo (1,52 g, 97%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 7,83-7,76 (m, 4H), 7,62-7,54 (m, 2H), 7,51-7,44 (m, 4H), 2,03 (s, 3H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) □□ 196,75, 152,5 (t, J_{C-F} = 28 Hz), 137,6, 132,4, 130,1, 128,3, 123,0 (t, J_{C-F} = 289 Hz), 12,5; ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) □□□ -60,1 (s, 2F); HRMS (ESI) calculado para C₁₆H₁₃ClF₂N₂Na [M+Na]⁺ 329,063, encontrado 329,063

Ejemplo 5

10 **1-(Difenilmetileno)-2-(3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-iliden)hidrazina.**

Una mezcla de hidrazona de benzofenona **1** (1 g, 5,09 mmol) y 3,3,4,4,4-pentafluorobutan-2-ona (1,6 mL, 12,7 mmol) se agitó a 40 °C durante 12 h. Se diluyó la mezcla de reacción en éter dietílico, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida para eliminar los volátiles. Se obtuvo el producto puro **2d** como un aceite amarillo (1,60 g, 92%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 7,70-7,64 (m, 2H), 7,45-7,33 (m, 6H), 7,20-7,12 (m, 2H), 2,09 (s, 3H); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) □□ 196,7, 159,8, 148,6 (t, J_{C-F} = 27 Hz), 137,7, 137,0, 134,1, 132,4, 130,6, 130,1, 129,4, 128,9, 128,6, 128,4, 128,0, 118,7 (qt, J_{C-F} = 286 Hz, J_{C-F} = 35 Hz), 110,6 (tq, J_{C-F} = 254 Hz, J_{C-F} = 38 Hz), 12,9; ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) □□□ -81,9 (3F), -117,5 (2F); HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₁₃F₅N₂Na [M+Na]⁺ 363,089, encontrado 363,089

Ejemplo 6

20 **3,5-Bis(difluorometil)-1H-pirazol.**

Se enfrió una solución de 1-(1,1-difluoropropan-2-iliden)-2-(difenilmetileno)hidrazina 22 g (75 mmol) y 12 g de Piridina en 100 ml de Diclorometano hasta 0°C. Se agregaron en porciones 19,5 g de anhídrido de ácido difluoroacético a esta temperatura bajo agitación intensa y finalmente se agitó la mezcla a 10°C durante 6 h. Se agregaron lentamente 50 ml de HCl (como 5 % de solución acuosa) a la solución de la reacción para mantener la temperatura por debajo de 40°C y se agitó la mezcla durante 5 h a 40°C. Se agregaron 100 ml de agua y 100 ml de diclorometano y se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para proporcionar un producto oleoso. La destilación al vacío a 92-95°C /0,1 kPa (1 mbar) proporcionó 10 g (80 %) de 3,5-bis(difluorometil)-1H-pirazol puro b) como un sólido blanco con p.f. 70-71°C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 12,5 (br, 1H), 6,77 (t, 2H, J = 54,8 Hz), 6,74 (s, 1H) ppm.

30 **Ejemplo 7**

5-(Clorodifluorometil)-3-(difluorometil)-1H-pirazol, rendimiento 55 %.

Preparado a partir de 1-(1-Cloro-1,1-difluoropropan-2-iliden)-2-(difenilmetileno)hidrazina y anhídrido de ácido difluoroacético. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) □ 12,7 (br, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,74 (t, 1H, J = 54,7 Hz); ¹³C (75 MHz, CDCl₃) □□ 145,5, 141,1, 121,3 (t, J_{C-F} = 284 Hz), 108,5 (t, J_{C-F} = 239 Hz), 103,2; ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) □□□ -47,6 (s, 2F), -113,7 (d, 2F, J = 54,0 Hz).

Ejemplo 8

Preparado en forma similar **3-(Difluorometil)-5-(trifluorometil)-1H-pirazol, rendimiento 63 %.**

40 RMN (400 MHz, CDCl₃) □ 12,6 (br, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,76 (t, 1H, J = 54,5 Hz); ¹³C (101 MHz, CDCl₃) □□ 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) □□□ -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 9

3-(Difluorometil)-5-(perfluoroetil)-1H-pirazol, rendimiento 58 %.

45 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) □ 12,3 (br, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,77 (t, 1H, J = 53,9 Hz); ¹³C (101 MHz, CDCl₃) □□ 141,7, 128,3, 118,6 (qt, J_{C-F} = 285 Hz, J_{C-F} = 37 Hz), 109,9 (tq, J_{C-F} = 251 Hz, J_{C-F} = 40 Hz), 108,4 (t, J_{C-F} = 239 Hz), 105,1; ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) □□□ -85,0 (s, 3F), -113,4 (s, 2F), -113,8 (d, 2F, J = 54,7 Hz);

Ejemplo 10

4-[(difenilmetileno)hidrazono]-1,1,5,5-tetrafluoropent-2-en-2-ol

50 Se enfrió una solución de 1-(1,1-difluoropropan-2-iliden)-2-(difenilmetileno)hidrazina 2,2 g (7,5 mmol) y 1,2 g de piridina en 50 ml de diclorometano hasta 0°C. Se agregaron en porciones 19,5 g de anhídrido de ácido

difluoroacético a esta temperatura bajo agitación intensa y finalmente se agitó la mezcla a 10°C durante 6 h. Se agregaron 50 ml de agua y se separó la fase de CH₂Cl y se lavó 2 veces con agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar un aceite amarillo claro el cual solidificó lentamente.

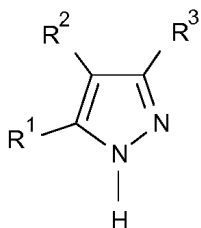
Los datos analíticos confirman la estructura.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) □□ 12,6 (s, 1H), 7,78-7,25 (m, 10H), 7,19 (t, 1H, *J* = 54,8 Hz), 5,91 (s, 1H), 5,70 (t, 1H, *J* = 54,8 Hz);
¹³C (101 MHz, CDCl₃) □ 187,5 (t, *J*_{C-F} = 25 Hz), 156,1, 154,0 (t, *J*_{C-F} = 25 Hz), 136,2, 131,3, 130,6, 130,5, 130,0, 128,5, 128,2, 128,1, 110,3 (t, *J*_{C-F} = 253 Hz), 108,2 (t, *J*_{C-F} = 243 Hz), 86,1;
¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) □□□-123,9 (d, 2F, *J* = 52,6 Hz), -125,2 (d, 2F, *J* = 54,6 Hz).

10

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar 3,5-bis(haloalquil)pirazoles de la fórmula (I),

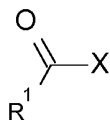


(I)

en la cual

- 5 R¹ y R³ se seleccionan independientemente, en cada caso, entre haloalquilo C₁₋₆;
 R² se selecciona entre H, halógeno, COOH, (C=O)OR⁵, CN y (C=O)NR⁶R⁷;
 R⁵ se selecciona entre alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₈, arilalquilo C₇₋₁₉ y alquilarilo C₇₋₁₉;
 R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente, en cada caso, entre alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₈,
 10 arilalquilo C₇₋₁₉ y alquilarilo C₇₋₁₉, o donde
 R⁶ y R⁷ en conjunto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo de cuatro, cinco o seis miembros

caracterizado porque en la etapa (A), los derivados de ácido de la fórmula (II),

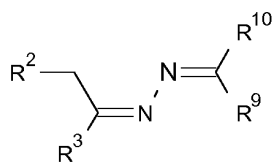


(II)

en la cual

- 15 R¹ es según lo definido anteriormente;
 X se selecciona entre F, Cl, Br y -OC(O)R¹

se hacen reaccionar en presencia de una base con compuestos de la fórmula (III),

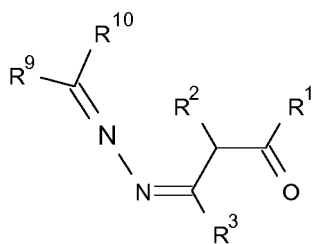


(III)

en la cual

- 20 R⁹, R¹⁰ se seleccionan independientemente entre alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈, arilo C₆₋₁₈, arilalquilo C₇₋₁₉ y alquilarilo C₇₋₁₉;
 R² y R³ son según lo definido con anterioridad;

para formar el compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en la cual

R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰ son según lo definido con anterioridad y porque en la etapa (B) la ciclación de (IV) tiene lugar en condiciones ácidas para formar (I).

5 2. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, **caracterizado porque**

R¹ y R³ se seleccionan independientemente entre 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;

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

R⁹ se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, feniletilo, tolilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-

15 X se selecciona independientemente entre F, Cl y -OC(O)R¹;

R¹⁰ se selecciona entre alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₈ y arilalquilo C₇₋₁₉.

3. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, **caracterizado porque**

R¹ y R³ se seleccionan independientemente entre trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo y pentafluoroetilo;

20 R² se selecciona entre H, Cl, CN y COO(C₂H₅)₂;

R⁹ se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y bencilo;

X se selecciona independientemente entre F, Cl y -OC(O)R¹;

R¹⁰ se selecciona entre alquilo C₁₋₁₂ y cicloalquilo C₃₋₈.

4. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, **caracterizado porque**

25 R¹ y R³ se seleccionan independientemente entre CF₂H y CF₃;

R² se selecciona entre H y COOC₂H₅;

R⁹ se selecciona entre etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo y bencilo;

X es F o -OCCOR¹;

R¹⁰ se selecciona entre metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *t*-butilo.

30 5. El proceso de acuerdo con la Reivindicación 1, **caracterizado porque**

R¹ y R³ se seleccionan independientemente entre CF₂H y CF₃;

R² es H;

X es F o -OCCOR¹;

R⁹ se selecciona entre *iso*-propilo y bencilo;

35 R¹⁰ se selecciona entre metilo y etilo.