

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 581**

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/EP2015/062685**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.12.2015 WO15189138**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2015 E 15727654 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 3154947**

54 Título: **Proceso para la preparación de 3,5-bis(haloalquil)pirazoles por medio de la acilación de cetiminas**

30 Prioridad:

**11.06.2014 EP 14172036**

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**

Observaciones :

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

**ES 2 672 581 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 la preparación de 3,5-bis(haloalquil)pirazoles por medio de la acilación de cetiminas

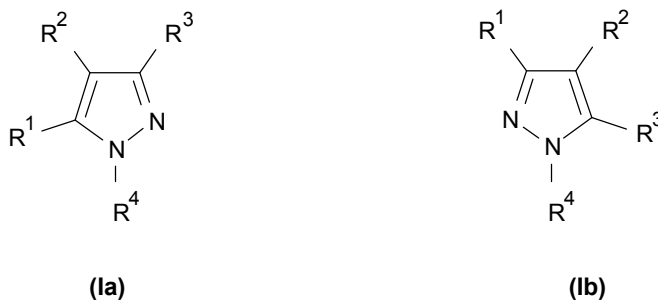
La presente invención se refiere a un novedoso proceso para la preparación de derivados de 3,4-bis(haloalquil)pirazoles.

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

10 Los derivados del ácido pirazolcarboxílico se preparan normalmente mediante la reacción de los derivados del ácido acrílico que tienen dos grupos salientes con hidrazinas (WO 2009/112157 y WO 2009/106230). La publicación WO 2005/042468 divulga un proceso para la preparación de ésteres 2-dihaloacil-3-aminoacrílicos mediante la reacción de haluros ácidos con ésteres dialquilaminoacrílicos y la posterior ciclación de los mismos con hidrazinas de alquilo. La publicación WO 2008/022777 describe un proceso para la preparación de derivados del ácido 3-dihalometilpirazol-4-carboxílico mediante la reacción de las  $\alpha,\alpha$ -difluoroaminas en presencia de ácidos de Lewis con derivados del ácido acrílico y la posterior reacción de los mismos con alquilhidrazinas.

15 Los 3,5-bis(fluoroalquil)pirazoles se preparan mediante la reacción de dicetonas de bisperfluoroalquilo (p. ej., 1,1,1,5,5,5-hexafluoroacetilacetona) con hidrazinas (ref.: *Pashkevich y col.*, Zhurnal Vsesoyuznogo Khimicheskogo Obshchestva im. D. I. Mendeleeva (1981), 26(1), 105-7), donde el rendimiento fue solamente del 27 – 40 %. La síntesis, el aislamiento y la purificación de las dicetonas de polifluoroalquilo es un proceso muy complejo ya que los compuestos generalmente son muy volátiles y altamente tóxicos. Los documentos WO2013/113829 y WO2014/033164 desvelan procedimientos adicionales para la producción de 3,4-bis(fluoroalquil)-pirazoles. En vista  
20 del arte previo descrito con anterioridad, es un objetivo de la presente invención proporcionar un proceso que no tenga las desventajas mencionadas con anterioridad y por lo tanto brinde una vía para obtener los derivados de 3,5-bis(haloalquil)pirazol en altos rendimientos.

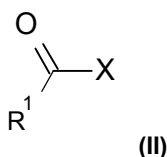
El objetivo descrito más arriba se logró mediante un proceso para preparar los 3,5-bis(haloalquil)pirazoles de la fórmula (Ia) y (Ib),



en la cual

- 30  $R^1$  y  $R^3$  se seleccionan cada uno en forma independiente 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  $C_1-C_8$ , arilo y piridilo;  
 $R^5$  se selecciona de 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 cada uno en forma independiente de alquilo  $C_{1-12}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo  $C_{6-18}$ , arilalquilo  $C_{7-19}$  y alquilarilo  $C_{7-19}$ , o donde  
35  $R^6$  y  $R^7$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un anillo de cuatro, cinco o seis miembros

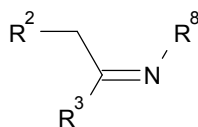
caracterizado porque en la etapa (A), los derivados ácidos de la fórmula (II),



en la cual

- 40  $R^1$  es como se definió con anterioridad;  
X es F, Cl, Br o  $-OC(O)R^1$

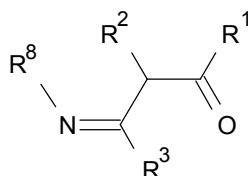
se hacen reaccionar, en presencia de una base, con los compuestos de la fórmula (III),



(III)

en la cual

- 5 R<sup>8</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-18</sub>, arilalquilo C<sub>7-19</sub>, alquilarilo C<sub>7-19</sub> y OR<sup>9</sup>;  
 R<sup>9</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-18</sub>, arilalquilo C<sub>7-19</sub>, alquilarilo C<sub>7-19</sub>;  
 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se los definió con anterioridad;  
 para formar los compuestos de la fórmula (IV)



(IV)

10 en la cual

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> son como se los definió con anterioridad

y que en la etapa (B) la ciclación de (IV) en presencia de (V) NH<sub>2</sub>NHR<sup>4</sup>, en la cual R<sup>4</sup> es como se definió con anterioridad, tiene lugar para formar (Ia) y (Ib) en condiciones ácidas.

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

- R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, cada uno en forma independiente 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 (CF<sub>3</sub>CFH), pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo;
- 20 R<sup>2</sup> se selecciona de H, F, Cl, Br, COOCH<sub>3</sub>, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, CN y CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CON(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>;
- R<sup>4</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, piridilo;
- R<sup>8</sup> se selecciona cada uno en forma independiente de 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-dimetilofenilo;
- 25 X se selecciona de F, Cl o -O(CO)R<sup>1</sup>.

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

- R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan, cada uno en forma independiente de trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo, pentafluoroetilo;
- 30 R<sup>2</sup> se selecciona de H, Cl, CN, COO(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>;
- R<sup>4</sup> se selecciona de H, metilo, etilo, *n*-, *iso*propilo, *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, arilo;
- R<sup>8</sup> se selecciona de metilo, etilo, *n*-, *iso*-propilo, *n*-, *iso*-, *sec*- y *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo;

X se selecciona de F, Cl o -OC(O)R<sup>1</sup>.

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

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno en forma independiente de CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>;

5 R<sup>2</sup> se selecciona de H o COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

R<sup>4</sup> se selecciona de H, metilo, etilo, fenilo;

R<sup>8</sup> se selecciona de etilo, *n*-, *iso*-propilo, *n*-, ciclopentilo, ciclohexilo, bencilo;

X es Cl o F.

10 Se prefiere mucho más un proceso de acuerdo con la invención, donde los radicales en la fórmula (Ia), (Ib), (II), (III), (IV) y (V) se definen de la siguiente manera:

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno en forma independiente de CF<sub>2</sub>H, CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es H;

R<sup>4</sup> se selecciona de H, metilo, fenilo;

R<sup>8</sup> se selecciona de *iso*-propilo, bencilo;

15 X es Cl o F.

De manera sorprendente, los pirazoles de la fórmula (I) pueden prepararse en las condiciones de la invención con buenos rendimientos y en alta pureza, lo cual significa que los procesos de acuerdo con la invención supera las desventajas mencionadas con anterioridad de los procesos de preparación descritos en el arte previo.

#### Definiciones generales

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

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

25 **Haloalquilo:** grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tienen 1 a 6 y preferentemente 1 a 3 átomos de carbono (como se especificó más arriba), donde algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden reemplazarse por átomos de halógeno como se especificó más arriba, por ejemplo (pero sin limitación) haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 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 aplica al haloalquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, haloalquilaminoalquilo, etc., a menos que se defina en otro lado. Se da preferencia a los grupos alquilo sustituidos por uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, trifluorometilo (CF<sub>3</sub>), difluorometilo (CHF<sub>2</sub>), CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>Cl o CF<sub>3</sub>CCl<sub>2</sub>.

35 Los grupos **alquilo** en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de manera diferente, son grupos hidrocarbilo saturados lineales o ramificados. La definición alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 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.

40 **Cicloalquilo:** grupos hidrocarbilo monocíclicos saturados que tienen 3 a 8 y preferentemente 3 a 6 miembros en el anillo de carbono, por ejemplo (pero sin limitación) ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Esta definición también aplica al cicloalquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo, cicloalquilalquilo, etc., a menos que se defina en otro lado.

45 Los grupos **arilo** en el contexto de la presente invención, a menos 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 C<sub>6-18</sub> abarca el rango más amplio definido en este documento para un grupo arilo que tiene 5 a 18 átomos en el esqueleto, donde los átomos de carbono pueden intercambiarse por los 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.

5 Los grupos **arilalquilo** (grupos aralquilo) en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de manera diferente, son grupo alquilo que están sustituidos por grupos arilo, pueden tener una cadena alquilenos C<sub>1-8</sub> y pueden tener, en el esqueleto arilo, uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, P y S. La definición de grupo aralquilo C<sub>7-19</sub> abarca el rango más amplio definido en este documento para un grupo arilalquilo que tiene un total de 7 a 19 átomos en el esqueleto y en la cadena de alquilenos. Especificaciones, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de bencilo y feniletilo.

15 Los grupos **alquilarilo** (grupos alcarilo) en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de manera diferente, son grupo arilo que están sustituidos por grupos alquilo, pueden tener una cadena alquilenos C<sub>1-8</sub> y pueden tener, en el esqueleto arilo, uno o más heteroátomos seleccionados de O, N, P y S. La definición de grupo alquilarilo C<sub>7-19</sub> abarca el rango más amplio definido en este documento para un grupo alquilarilo que tiene un total de 7 a 19 átomos en el esqueleto y en la cadena de 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.

20 El término *intermediario* usado en el contexto de la presente invención describe las sustancias que ocurren en el proceso de acuerdo con la invención y se prefieren para el procesamiento adicional y se consumen o se usan en el mismo con el fin de convertirse en otra sustancia. Los intermediarios con frecuencia pueden aislarse y almacenarse inmediatamente o usarse sin aislamiento previo en la etapa posterior de la reacción. El término "intermediario" también abarca los intermediarios generalmente inestables o de vida corta que ocurren transitoriamente en las reacciones de múltiples etapas (reacciones escalonadas) y a los cuales puede asignarse mínimos locales en el perfil de energía de la reacción.

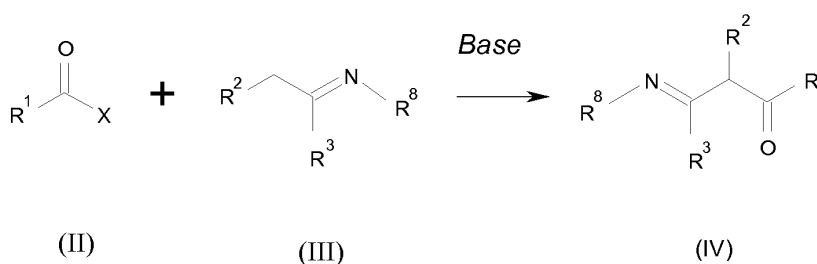
25 Los compuestos de la invención pueden estar presentes como mezclas de cualquier forma isomérica diferente posible, especialmente de estereoisómeros, por ejemplo, isómeros E y Z, isómeros treo y eritro, y los isómeros ópticos, pero si es apropiado también de tautómeros. Tanto los isómeros E como Z se divulgan y se reivindican, como los isómeros treo y eritro, y también los isómeros ópticos, cualquier mezcla de estos isómeros, y también las posibles formas tautoméricas.

**Descripción del proceso**

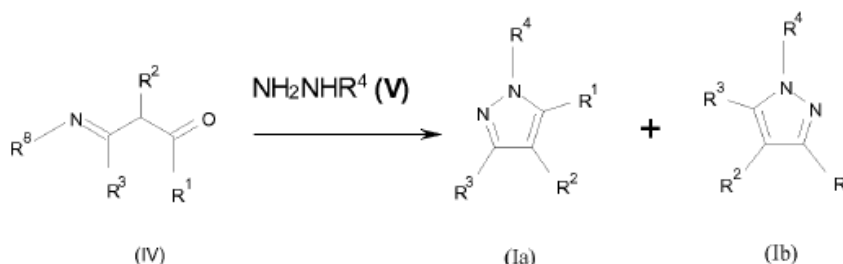
30 El proceso se ilustra en el Esquema 1:

Esquema 1:

Etapa A:



Etapa B:



**Etapa A:**

En la etapa A se hace reaccionar los derivados ácidos de la fórmula (II), en presencia de una base, con los compuestos de la fórmula (III).

5 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 compuestos de la fórmula (II) *in situ*, por ejemplo, mediante la utilización de ácido trifluoroacético, cloruro de pivaloilo y piridina (véase la publicación WO 2003/051820).

10 La síntesis de los compuestos de fórmula (IV) 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, picolinas, DBU. Se prefiere la piridina como base.

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

15 Para la etapa A 1 a 2 mol, preferentemente 1 a 1,5 mol, mucho más preferentemente 1 a 1,2 mol del derivado ácido de la fórmula (II) se hace reaccionar con 1 mol del compuesto de la fórmula (III).

20 Los disolventes 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, éter ter-butílico de metilo, éter ter-amílico de metilo, dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-diethoxietano 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 dimetil sulfóxido o sulfonas tales como sulfolano. Se da particular preferencia, por ejemplo, al THF, acetonitrilos, éteres, tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, y preferencia muy particular, por ejemplo, al diclorometano, éter o diclorometano. Los compuestos de la fórmula (IV) pueden usarse en la etapa de ciclación sin procesamiento previo. Alternativamente, pueden aislarse mediante etapas de procesamiento apropiadas, caracterizadas y opcionalmente purificadas en forma adicional.

30 Los compuestos de la fórmula (III) pueden prepararse a partir de los aldehídos o cetonas y las aminas primarias. La preparación se efectúa a temperaturas comprendidas entre 10 y 110 °C, usualmente sin ningún disolvente, o en disolventes orgánicos como tolueno, diclorometano o éteres. También podría usarse ácido de Lewis como BF<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub> para acelerar la formación de cetiminas (véase también Röschentahler et al, J.Fluorine.Chem. v. 125, n. 6, 1039-1049 and Tetrahedron, 69 (2013), 3878-3884).

**Etapa B:**

35 La etapa B es la reacción de ciclación de los compuestos de la fórmula (IV) en presencia de los compuestos de fórmula (V).

En la etapa B, se usa 1 mol a 2 mol, preferentemente 1 a 1,5 mol de la hidrazina de la fórmula (V) para 1 mol del compuesto de fórmula (IV).

La ciclación en la etapa B se efectúa a temperaturas de -40 °C a +80 °C, preferentemente a temperaturas de +20 °C a +70 °C, más preferentemente +60 °C y bajo presión estándar.

40 El tiempo de reacción no es crítico y puede, de acuerdo con el tamaño de la partida, seleccionarse dentro de un rango relativamente amplio.

Normalmente, la etapa de ciclación B se efectúa sin cambiar el disolvente.

45 Los disolventes 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, éter ter-butílico de metilo, éter ter-amílico de metilo, dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-diethoxietano 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 dimetil sulfóxido o sulfonas tales como sulfolano, acanoides tales como metanol, etano, isopropanol y butanol. Se da particular preferencia, por ejemplo, al THF, acetonitrilos, éteres, tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, etanol y preferencia muy particular, por ejemplo, al acetonitrilo, THF, éter, diclorometano, etanol.

Normalmente, la ciclación de los compuestos de fórmula (IV) y (V) avanza en condición ácida.

Se da preferencia a los ácidos minerales, por ejemplo,  $H_2SO_4$ , HCl, HF, HBr, HI,  $H_3PO_4$  o a los ácidos orgánicos, por ejemplo,  $CF_3COOH$ , ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico. Se usa 0,1 mol a 2 mol, preferentemente 0,1 a 1,5 mol del ácido 1 mol del compuesto de fórmula (IV).

5 Los disolventes 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, éter ter-butílico de metilo, éter ter-amílico de metilo, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-diethoxietano o anisol; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol butanol, nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o isobutironitrilo o benzonitrilo; amidas  
10 tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o hexametilfosforamida; sulfóxidos tales como dimetil sulfóxido o sulfonas tales como sulfolano. Se da particular preferencia, por ejemplo, al acetonitrilo tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, y preferencia muy particular, por ejemplo, al acetonitrilos, THF, tolueno o xileno. Después de que haya finalizado la  
15 reacción, por ejemplo, los disolventes se retiran y el producto se aísla por filtración, o primero se lava el producto con agua y se extrae, la fase orgánica se retira y el disolvente se retira bajo presión reducida.

Los compuestos de la fórmula (Ia) y (Ib) donde  $R^2$  equivale a  $(CO)OR^5$  pueden convertirse en ácidos de pirazol de fórmula (I) donde  $R^2$  equivale a COOH.

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

20 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos:

#### Ejemplo 1

##### N-(1,1-difluoropropan-2-iliden)propan-2-amina, (III-1)

A la mezcla de difluoroacetona (94 g, 1 mol) en 500 ml de éter ter-butílico de metilo (88 g., 1,5 mol) de isopropilamina se agregó a 10 °C. Después de 1 h (70 g 0,5 mol) de se agregó  $BF_3 \cdot Et_2O$  y la mezcla se agitó  
25 además durante 1 h. La solución orgánica se separó del jarabe del fondo y el solvente se eliminó o destilación a presión atmosférica. El líquido remanente se destiló al vacío, lo que produjo 139 g de cetamina con un punto de ebullición de 70-72 °C/400 mbar.

$^1H$  RNM (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  (ppm) 5,9 (t, 1H), 3,7 (m, 1H), 1,8 (s, 3H), 1,1 (d, 6H) ppm.

$^{19}F$  (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) -122 (d, 2F) ppm.

30 **Ejemplo 2**

##### N-1,1-difluoropropan-2-iliden-1-fenilmetanamina, (III-2)

A la mezcla de difluoroacetona (94 g, 1 mol) en 500 ml de tolueno, (107 g, 1 mol) de bencilamina se agregó lentamente a 10 °C. Después de 6 h a 20 °C se eliminó por disolución el tolueno<sub>2</sub> a presión reducida y el líquido  
35 remanente se usó sin purificación 170 g.

$^1H$  RNM (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,2-7,4 (m, 5H), 5,9 (t, 1H), 4,5 (s, 2H), 2,0 (s, 3H) ppm.

$^{19}F$  (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) -1118 (d, 2F) ppm.

#### Ejemplo 3

##### N-(1,1,1-trifluoropropan-2-iliden)propan-2-amina, (III-3)

Preparación, véase el Ejemplo 2, punto de ebullición 80-82 °C.

40 **Ejemplo 4**

##### N-1,1,1-trifluoropropan-2-iliden-1-fenilmetanamina (III-4)

Preparación, véase el Ejemplo 2, punto de ebullición 90-91 °C, 1,5 mbar.

#### Ejemplo 5

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

45 Una solución de 10,4 (75 mmol) de N-(1,1-difluoropropan-2-iliden)propan-2-amina y 12 g de piridina en 100 ml de diclorometano se agregó hasta 0 °C. Se agregaron 19,5 g de anhídrido del ácido difluoroacético en porciones a esta temperatura y bajo agitación intensiva y la mezcla finalmente se agitó a 10 °C durante 6 h. Se agregaron lentamente 50 ml de HCl (como solución acuosa al 5 %) y 20 g de hidrato de hidrazina a la solución de reacción para mantener la temperatura por debajo de 40 °C y la mezcla se agitó durante 5 h a 40 °C. Se agregaron 100 ml de agua y 100 ml  
50 de diclorometano y la fase orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró al vacío para

dar un producto oleoso. La destilación a vacío a 92-95 °C /1 mbar dio 8,8 g (70 %) de 3,5-bis(difluorometil)-1*H*-pirazol b) puro como un sólido blanco con un punto de fusión de 70-71 °C.

<sup>1</sup>H RNM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 12.5 (br, 1H), 6.77 (t, 2H, *J* = 54.8 Hz), 6.74 (s, 1H) ppm.

### Ejemplo 6

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

De manera similar a lo obtenido de N-(1,1-difluoropropan-2-iliden)propan-2-amina y anhídrido del ácido trifluoroacético.

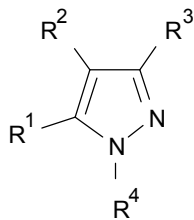
Rendimiento 78 %

10 <sup>1</sup>H RNM (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 12,6 (br, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,76 (t, 1H, *J* = 54,5 Hz) ; <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 140,7, 128,8, 120,3 (q, *J*<sub>C-F</sub> = 266 Hz), 108,5 (t, *J*<sub>C-F</sub> = 237 Hz), 103,8 ; <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) -61,7 (s, 3F), -112,9 (d, 2F, *J* = 54,7 Hz) ; HRMS (ESI) calculado para C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 187,029, experimental 187,029.

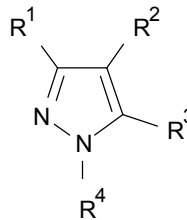


REIVINDICACIONES

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



(Ia)



(Ib)

5 en la cual

R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan cada uno en forma independiente de haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona de H, halógeno, COOH, (C=O)OR<sup>5</sup>, CN y (C=O)NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

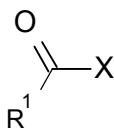
R<sup>4</sup> se selecciona de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, arilo y piridilo;

R<sup>5</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-18</sub>, arilalquilo C<sub>7-19</sub> y alquilarilo C<sub>7-19</sub>;

10 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno en forma independiente de alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-18</sub>, arilalquilo C<sub>7-19</sub> y alquilarilo C<sub>7-19</sub>, o donde

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> junto 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 ácidos de la fórmula (II),



(II)

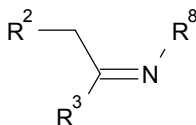
15

en la cual

R<sup>1</sup> es como se definió con anterioridad;

X es F, Cl, Br o -OC(O)R<sup>1</sup>

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



(III)

20

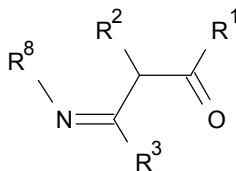
en la cual

R<sup>8</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-18</sub>, arilalquilo C<sub>7-19</sub>, alquilarilo C<sub>7-19</sub> y OR<sup>9</sup>;

R<sup>9</sup> se selecciona de alquilo C<sub>1-12</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo C<sub>6-18</sub>, arilalquilo C<sub>7-19</sub> y alquilarilo C<sub>7-19</sub>;

25 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se los definió con anterioridad;

para formar los compuestos de la fórmula (IV)



(IV)

en la cual

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  son como se los definió con anterioridad y que en la etapa (B) la ciclación de (IV) en presencia de (V)  $NH_2NHR^4$ , en la cual  $R^4$  es como se definió con anterioridad, tiene lugar en condiciones ácidas para formar (Ia) y (Ib).

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

$R^1$  y  $R^3$  se seleccionan, cada uno en forma independiente 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 ( $CF_3CFH$ ), pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo;

10  $R^2$  se selecciona de H, F, Cl, Br,  $COOCH_3$ ,  $COOC_2H_5$ ,  $COOC_3H_7$ , CN,  $CON(CH_3)_2$  y  $CON(C_2H_5)_2$ ;

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

$R^8$  se selecciona cada uno en forma independiente de metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo, feniletilo, toliilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo y 3,5-dimetilfenilo;

15 X se selecciona de F, Cl y  $-O(CO)R^1$ .

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

$R^1$  y  $R^3$  se seleccionan, cada uno en forma independiente de trifluorometilo, difluorometilo, difluoroclorometilo y pentafluoroetilo;

$R^2$  se selecciona de H, Cl, CN y  $COO(C_2H_5)_2$ ;

20  $R^4$  se selecciona de H, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y arilo;

$R^8$  se selecciona de metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *t*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y bencilo;

X se selecciona de F, Cl y  $-OC(O)R^1$ .

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

$R^1$  y  $R^3$  se seleccionan cada uno en forma independiente de  $CF_2H$  y  $CF_3$ ;

$R^2$  se selecciona de H y  $COOC_2H_5$ ;

$R^4$  se selecciona de H, metilo, etilo y fenilo;

$R^8$  se selecciona de etilo, *n*-, *iso*-propilo, *n*-, ciclopentilo, ciclohexilo y bencilo;

30 X es Cl o F.

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

$R^1$  y  $R^3$  se seleccionan cada uno en forma independiente de  $CF_2H$  y  $CF_3$ ;

$R^2$  es H;

$R^4$  se selecciona de H, metilo y fenilo;

35  $R^8$  se selecciona de *iso*-propilo y bencilo;

X es Cl o F.