(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 745 559**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 231/16 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2015 PCT/EP2015/061540**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15181139**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2015 E 15727334 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019 EP 3148984**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de 5-fluoro-1H-pirazoles comenzando a partir de hexafluoropropeno**

(30) Prioridad:

27.05.2014 EP 14169990

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.03.2020

(73) Titular/es:

BAYER ANIMAL HEALTH GMBH (100.0%)
Kaiser-Wilhelm-Allee 10
51373 Leverkusen, DE

(72) Inventor/es:

PAZENOK, SERGII;
LUI, NORBERT y
FUNKE, CHRISTIAN

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 745 559 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 5-fluoro-1*H*-pirazoles comenzando a partir de hexafluoropropeno

Los 5-fluoro-1*H*-pirazoles, en particular el 5-fluoro-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1*H*-pirazol, son bloques formadores importantes para la preparación de productos químicos para la protección de cultivos, como aquellos que se describen en los documentos WO 2010051926, WO 2012/069366, WO 2012/0803876 y WO 2012/107343.

Estado de la técnica

Para la dimerización de hexafluoropropeno (HFP) a perfluoro-4-metil-2-penteno se han usado diferentes catalizadores y procedimientos.

El perfluoro-2-metil-2-penteno se encuentra disponible en el mercado (Fa. Daikin) y de P&M Invest (Rusia). Sin embargo, el compuesto es tóxico.

Alternativamente, puede prepararse por medio de dimerización del hexafluoropropeno (véase, p. ej., el documento US 5.254.774; R. Haszeldiner y col., Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications (1970), (21), 1444-1445.

El documento DE 4228592 describe la preparación de perfluoro-4-metil-2-penteno en presencia de N,N,N,N-tetrametiletilendiamina y Kaliumfluorida.

Pazenok y col. describe la preparación de perfluoro-4-metil-2- penteno en presencia de iluros de perfluorociclobutan fosfonio y amonio (Pazenok y col., Tetrahedron Letters, (1996), 52(29), 9755-9758).

El documento US 5.254.774 describe la preparación de oligómeros de hexafluoropropano en presencia de cianuro de potasio.

El documento US 2.918.501 describe la preparación de perfluoroolefinas internamente insaturadas en presencia de fluoruro en distintos disolventes como las amidas, la fenilamina y los sulfóxidos.

Para la transformación del perfluoro-4-metil-2-penteno en perfluoro-2-metil-2-penteno usualmente se usan fluoruros (Brunskill y col., Chem. Com. 1970, 1444).

También se ha usado hidrofluoruro de "esponja de protones" para generar los carbaniones a partir de hexafluoropropeno (Chambers y col., J. of Fluorine Chemistry (1994), 69(1), 103-108).

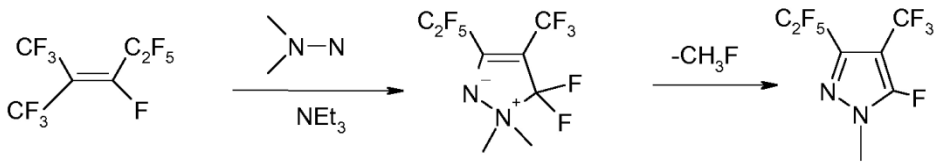
El documento US 4.377.717 divulga la producción de perfluoro-2-metil-2-penteno mediante el calentamiento de hexafluoropropileno en presencia de carbón activado.

El documento US 4.093.670 (DE 2706603 A1) divulga la producción de perfluoro-4-metil-2-penteno. Se isomerizó (E)-$(CF_3)_2CFCF{=}CF(CF_3)$ en un perfluoro-2-metil-2-penteno más estable tras calentar durante 3 h a 40° en MeCN en presencia de 0,00025 mol de cada uno de KF y éter 18-corona-6. En otros ejemplos, el éter 18-corona-6 se reemplazó por éter benzo-15-corona-5 y éter diabenzo- y diciclohexil-18-corona-6.

El documento CN 103483139 divulga un procedimiento de preparación de perfluoro-2-metil-2-penteno. El procedimiento permite que el perfluoro-2-metil-2-penteno se prepare a través de una reacción de isomerización catalítica de una materia prima perfluoro-4-metil-2-penteno.

Un procedimiento para la preparación de perfluoro-2-metil-2-penten-)3-enolato se describe en: V.Snegirev y col. Izvestiya Akademii Nauk SSR, Seriya Khimicheskaya (1986), N. 1, pág. 106-119; y T.Martini, J.Fluor.Chem. (1976), 8, 535-540.

Se sabe que el 5-fluoro-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol puede prepararse mediante el tratamiento del dímero de hexafluoropropeno con N,N-dimetilhidrazina libre de agua en éter dietílico a -50 ºC seguido del calentamiento del producto intermedio a 120 ºC, Knunyants y col. Izv. Akad. Nauk SSSR (1990) 2583-2589:



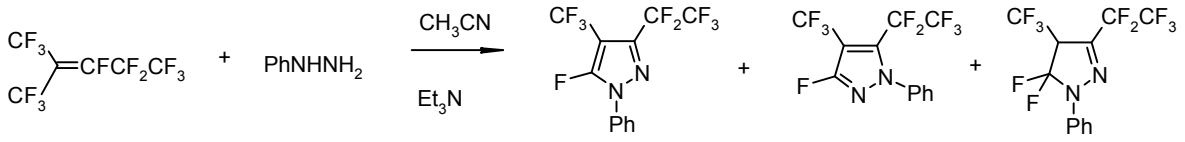
(3)

Sin embargo, esta transformación en dos etapas requiere bajas temperaturas para la primera etapa y da como

resultado la formación de CH_3F durante la eliminación térmica en la segunda etapa, lo que hace que este procedimiento sea costoso, no amigable con el medio ambiente, y particularmente difícil para la industrialización.

Comenzando con el perfluoro-2-metil-2-penteno y fenilhidrazina, en presencia de trietilamina a -50 ºC, se ha demostrado que puede obtenerse 1-fenilpirazol en un 90 % de rendimiento (SU 1456419).

Chi y col. J.Fluor.Chem. 98 (1999) 29, informaron que la reacción de perfluoro-2-metil-2-penteno (3) con fenilhidrazina en CH_3CN dio una mezcla de pirazoles isoméricos a y b en una proporción de 4:1.



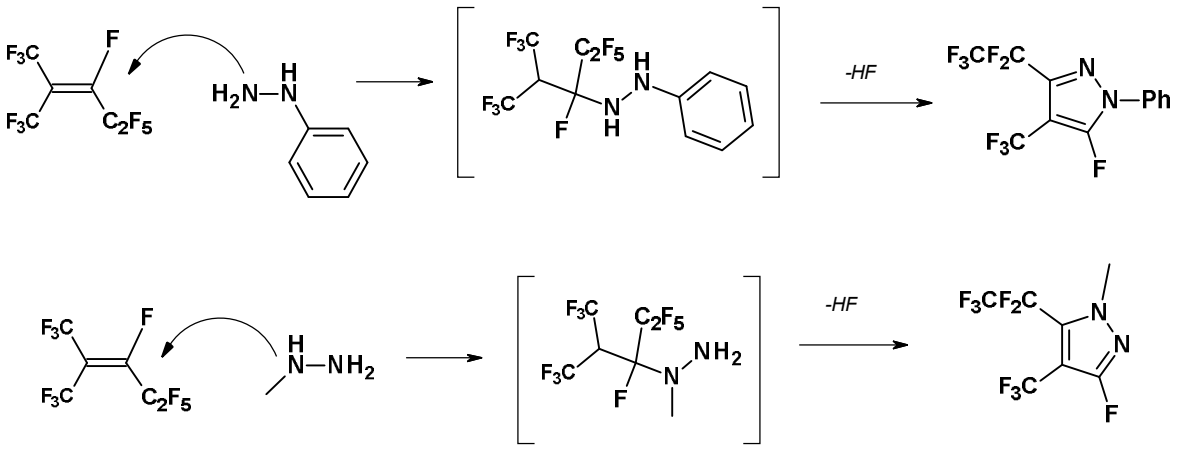
Aunque se encuentra en el mercado a bajo costo (especialmente en forma de sus soluciones acuosas) el uso de las monoalquilhidrazinas para la síntesis regioselectiva de dichos pirazoles se conoce de la técnica anterior. Más aún, el procedimiento no es selectivo y produce la formulación de tres productos diferentes (a-c).

Bargamova y col. Div. Chem.Sciences, 39, 2129-32 (1991) describe la preparación de 1-fenil-3-pentafluoroetil-4-trifluoroetil-5-fluoro-pirazol a través de la reacción del enolato de hexafluorometilisopropil-pentafluoroetil-cetona con fenilfidrazina en monoglimo anhidro a -30 ºC. Sin embargo, la reacción solo dio rendimientos moderados de alrededor del 60 % y no es apropiada para un procedimiento a gran escala.

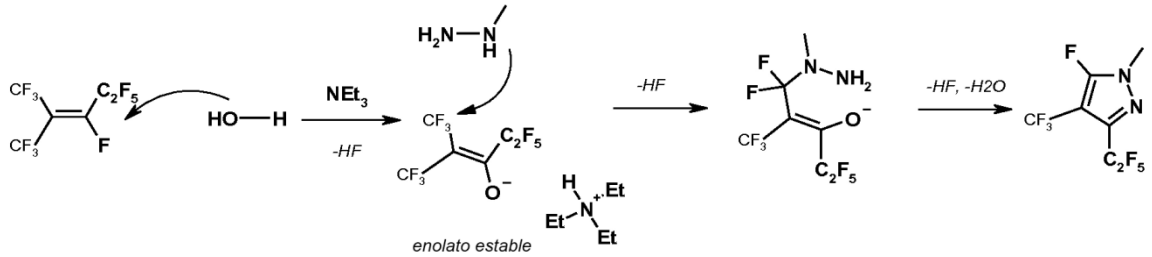
Bargamova y col. Div. Chem.Sciences, 39, 2338-2344 (1991) describe la preparación de 1-fenil-3-pentafluoroetil-4-trifluoroetil-5-fluoro-pirazol a través de la reacción del enolato de hexafluorometilisopropil-pentafluoroetil-cetona con fenilhidrazina y la preparación de 1- fenil-3-pentafluoroetil-4-trifluoroetil-5-fluoro-pirazol usando N,N Dimetilhidrazina. Baragmova y col. no describe una síntesis regioselectiva de 1-fenil-3-pentafluoroetil4-trifluoroetil-5-fluoro-pirazol usando monoalquilhidrazinas.

Martini y col. J. Flourine Chem., 8, 535-40 (1976) describen la preparación del enolato de hexafluorometilisopropilpentafluoroetil-cetona a partir de perfluoro-2-metil-2-penteno.

La interacción del perfluoro-2-metil-2-penteno (dímero activo de hexafluoropropeno) con arilhidrazinas conduce a la formación de dos isómeros, es decir, 1-fenil-3-perfluoroetil-4-trifluorometil-5-fluoro-1H-pirazol como el principal. El mecanismo de su formación se muestra en el esquema a continuación. El ataque primario del grupo NH_2 libre sobre la unión doble define la estructura del regioisómero. Otra situación es durante la reacción del perfluoro-2-metil-2-penteno con N-alquilhidrazina. Dado que el N-átomo conectado al grupo alquilo es más nucleofílico, una interacción del perfluoro-2-metil-2-penteno con Nalquilhidrazina debe conducir a la formación del monómero equivocado.



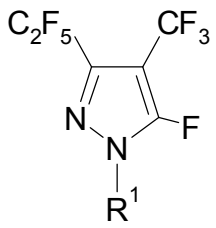
Se ha encontrado que el enolato formado durante la reacción del dímero con agua reacciona fácilmente con alquil y aril hidrazina con la formación selectiva del regiosómero deseado. En esta etapa inventiva, la alquilhidrazina o la arilhidrazina reaccionan con el grupo CF_3 del enolato, produciendo solo un isómero.



El problema que se resolverá mediante esta invención es identificar un procedimiento simple y selectivo para preparar 5-fluoro-1H-pirazoles a partir de fluoroalquenos disponibles e hidrazinas mono-sustituidas, que serían dóciles en particular para un procedimiento a escala industrial. Como ventaja adicional, este procedimiento debe tener un perfil favorable con respecto a la seguridad y la producción de material de desecho indeseado.

Sumario

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de 5-fluoro-1H-pirazoles de fórmula general (I)



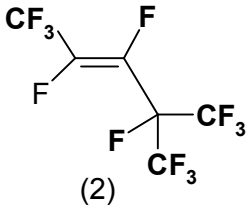
(I),

en la que

R^1 representa alquilo (C_1-C_4) opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferentemente metilo;

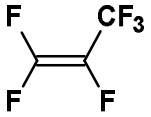
que comprende las etapas de

- preparación del perfluoro-4-metil-2-penteno (intermedio (2)) en una Etapa 1



(2)

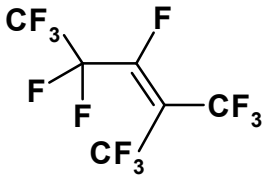
mediante la reacción del hexafluoropropeno (compuesto (1))



(1)

en presencia de un catalizador para formar su dímero perfluoro-4-metil-2-penteno; y

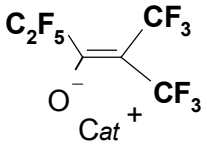
- preparación del perfluoro-2-metil-2-penteno (intermedio (3) en una Etapa 2



(3)

mediante la isomerización del perfluoro-4-metil-2-penteno en perfluoro-2-metil-2-penteno; y

- preparación del perfluoro-2-metil-2-penten-(3-enolato (intermedio (4)) en una Etapa 3



(4)

en la que Cat^+ se refiere a un ion con carga positiva, un catión de metal alcalino o un catión de metal alcalino térreo mediante la reacción del perfluoro-2-metil-2-penteno con agua y una base; y

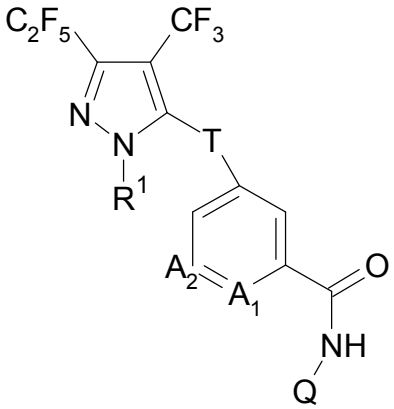
- la preparación del compuesto de fórmula (I) en una Etapa 4 mediante la reacción del intermedio (4) en la Etapa 4 con una hidrazina de fórmula (5)

R^1-NH-NH_2 (5)

en la que

R^1 es alquilo C1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado.

Un aspecto adicional se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en la cual

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferentemente metilo; y

A_1 es C-R^2; y

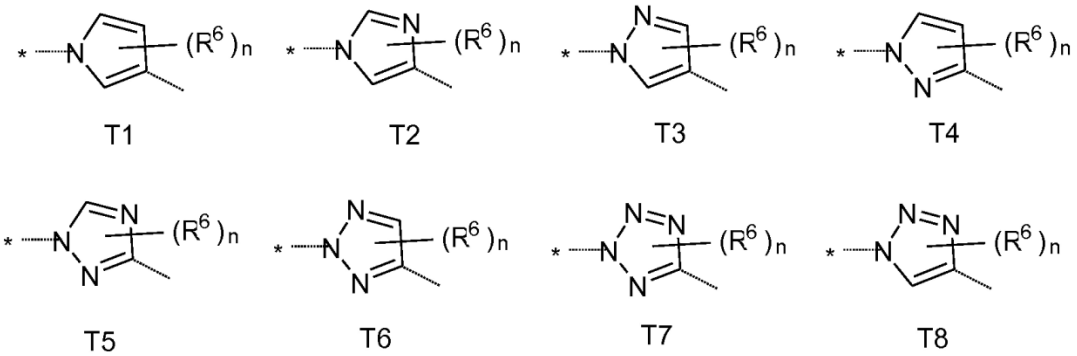
R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2, alquilo C_1-C_6 opcionalmente halogenado, alcoxi C_1-C_4 opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado, alquilsulfinilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado o *N*-ciclopropilaminocarbonilo (-C(=O)-NH-ciclopropilo) ; preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2, metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorofluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, pentafluoroetoxi, metilsulfonilo, metilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinilo o *N*-ciclopropilaminocarbonilo, más preferentemente

hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, o pentafluoroetoxi, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, lo más preferentemente cloro; y

A_2 es C-R^3 o nitrógeno; y

R^3 es hidrógeno, metilo, flúor o cloro, preferentemente hidrógeno; y

T representa uno de los grupos T1-T9 enumerados a continuación, en el que la unión al grupo principal de pirazol [$N_2C_3R^1(C_2F_5)(CF_3)$] está marcada con un asterisco*,



;

;

o

*-C(=O)-NH-

T9; y

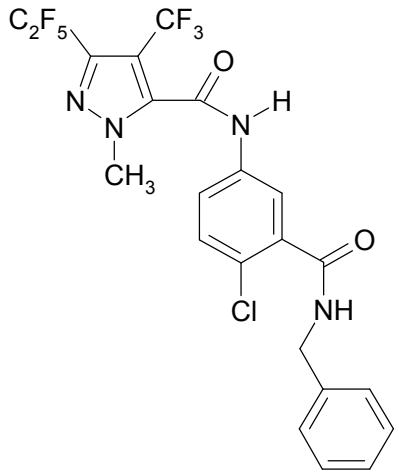
R^6 uno independiente de otro representa halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6, alquilcarbonilo C_1-C_6, alquilsulfanilo C_1-C_6, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6 sustituidos en forma opcional, y

n representa los valores 0-2, preferentemente 0, siempre que n sea 0 o 1 en T5, T6 y T8, y siempre que n sea 0 en T7; y

Q es hidrógeno, ciano, hidroxi, formilo o una de las agrupaciones alquilo C_1-C_6, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_9, heterocicloalquilo C_3-C_9, alcoxi C_1-C_4, alquilcicloalquilo C_4-C_{15}, cicloalquilalquilo C_4-C_{15}, hidroxialquilo C_1-C_6, aril C_6-aril-alquilo C_1-C_3, heteroaril C_5-C_6- alquilo C_1-C_3, aminoalquilo C_1-C_4, aminocarbonil alquilo-C_1-C_4 o alquil C_1-C_4-amino alquilo C_1-C_4, los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco, preferentemente con uno o dos, más preferentemente con uno, sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en hidroxi, nitro, amino, halógeno, alcoxi C_1-C_3, ciano, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonioo C_1-C_4, alquilcarbamoilo C_1-C_4, cicloalquilcarbamoilo C_4-C_6 y en opcionalmente de manera independiente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fenilo sustituido con halógeno, ciano, nitro, hidroxicarbonilo, alquilcarbamoilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2 y alcoxi C_1-C_2; preferentemente Q es cicloalquilo C_3-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6 el cual está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, yodo, ciano e hidroxi, o aril C_6-alquilo C_1-C_3; más preferentemente ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo o bencilo (-CH_2-C_6H_5).

Una realización preferida se refiere al procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IV) como se ha descrito anteriormente, en la que un compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (II), preferentemente de fórmula (II') (véase, p. ej., el párrafo 0).

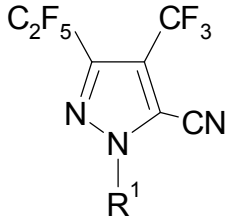
Otra realización preferida se refiere a procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IV) descrito anteriormente, en el que un compuesto de fórmula (IV) es un compuesto (IIa) (véase, p. ej., el párrafo 0).



(IIa).

Otra realización preferida se refiere al procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IV) descrito anteriormente, que comprende, además, las etapas de:

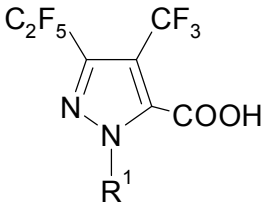
- hacer reaccionar en una Etapa 5 el compuesto (I) con un donante ciano para preparar el intermedio de fórmula (6)



(6),

en la que
R^1 es alquilo C1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferentemente metilo; y

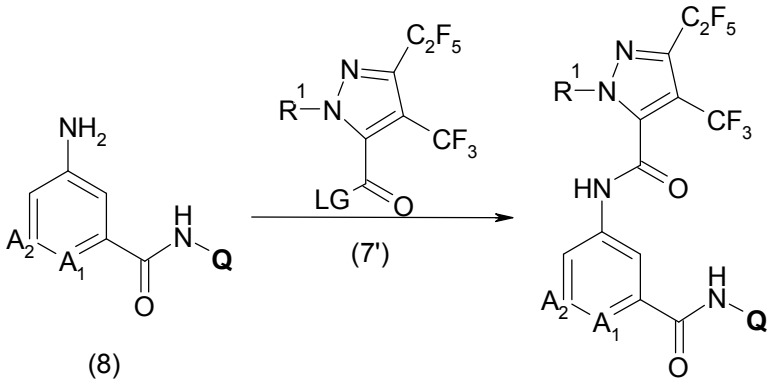
- hacer reaccionar en una Etapa 6 el compuesto (6) con una base inorgánica en una primera etapa de hidrólisis seguido de la adición de un ácido inorgánico en una segunda etapa de hidrólisis para preparar el intermedio de fórmula (7)



(7),

en la que
R^1 es alquilo C1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferentemente metilo; y

- hacer reaccionar en una Etapa 8 un compuesto de fórmula (8) o su sal (8') con una forma activada (7') del compuesto (7)

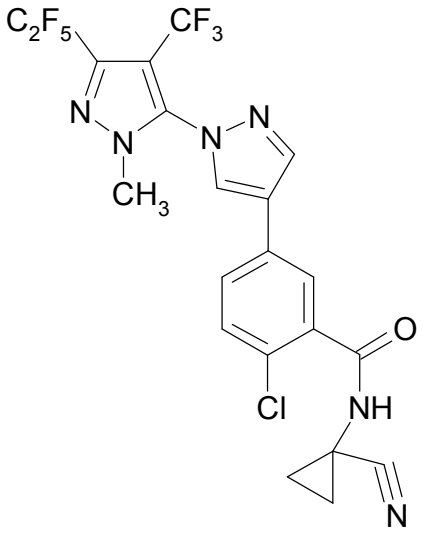


(II)

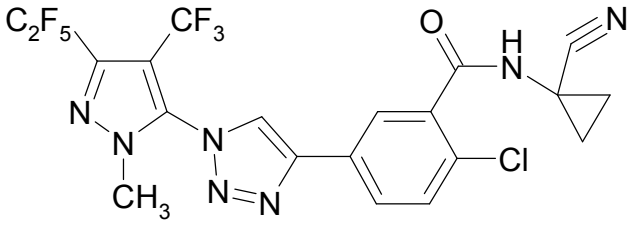
en la que R^1, A_1, A_2, y Q son como se los define en la reivindicación 2 y LG es un grupo saliente, para preparar un compuesto de fórmula (II).

Otra realización preferida se refiere a procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IV) descrito anteriormente, en la que un compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (III).

Otra realización preferida se refiere a procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III), en la que un compuesto de fórmula (III) es un compuesto de fórmula III', preferentemente el compuesto (IIIa) o el compuesto (IIIb) (véase, p. ej., los párrafos 0 a 0 y 0):



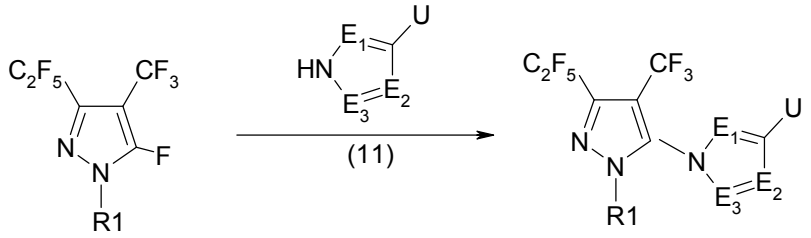
(IIIa),



(IIIb).

Otra realización preferida se refiere al procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III) que comprende las etapas 1 a 4, como se describe en la reivindicación 1 y que comprende, además, las etapas de

- hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (11) mediante la sustitución nucleofílica del fluoruro en la posición del anillo de un compuesto de fórmula (I) (referido en el presente documento como Etapa 9)



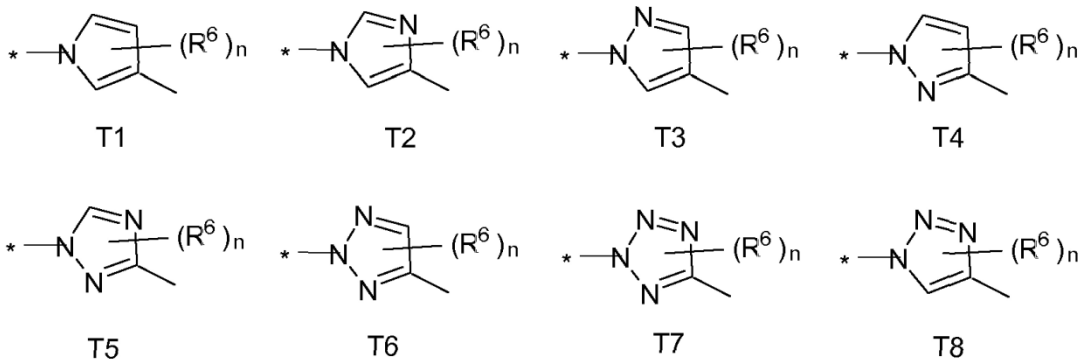
(I) (12)

en la que

R^1 es alquilo C1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferentemente metilo; y

U representa bromo, yodo, triflato, ácido borónico, éster borónico o trifluoroboronato; y

los ciclos de cinco miembros de E_1-E_3, carbono y nitrógeno representan los heterociclos de 5 miembros seleccionados del grupo que consiste en



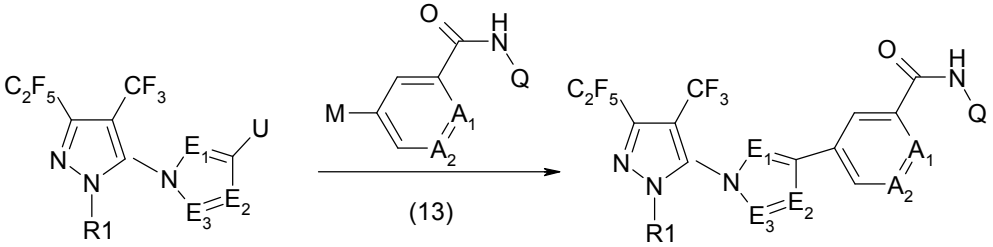
en las que

R^6 uno independiente de otro representa halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6, alquilcarbonilo C_1-C_6, alquilsulfanilo C_1-C_6, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6 sustituidos en forma opcional, y

n representa los valores 0-2, preferentemente 0, siempre que n sea 0 o 1 en T5, T6 y T8, y siempre que n sea 0 en T7; y

para preparar un compuesto de fórmula (12); y

- hacer reaccionar un compuesto de fórmula (12) y un compuesto de fórmula (13) (referido en el presente documento como Etapa 10)



(12) (III)

en la que R^1, A_1, A_2, y Q son como se define para un compuesto de fórmula (III) (o IV, respectivamente) y U y T son como se los definió para el compuesto (11) (y el compuesto (12), respectivamente); y

M representa bromo, yodo o triflato cuando U representa un ácido borónico, éster borónico o trifluoroboronato; o

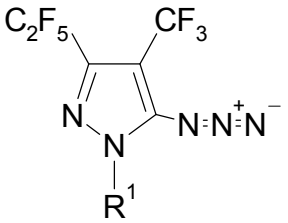
M representa un ácido borónico, éster borónico o trifluoroboronato cuando U representa bromo, yodo o triflato;

para preparar un compuesto de fórmula (III).

Otra realización preferida se refiere a procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IV) como see ha descrito anteriormente, en el que un compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (III"), preferentemente de fórmula (III"') (véase, p. ej., el párrafo 0).

Otra realización preferida se refiere al procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (III"), preferentemente de fórmula (III"'), como se ha descrito anteriormente, caracterizado por las etapas 1 a 4 como se ha descrito anteriormente, ya sea que comprende opcionalmente, además, las etapas 9 y 10 como se ha descrito anteriormente, u opcionalmente que comprende, además, las etapas de

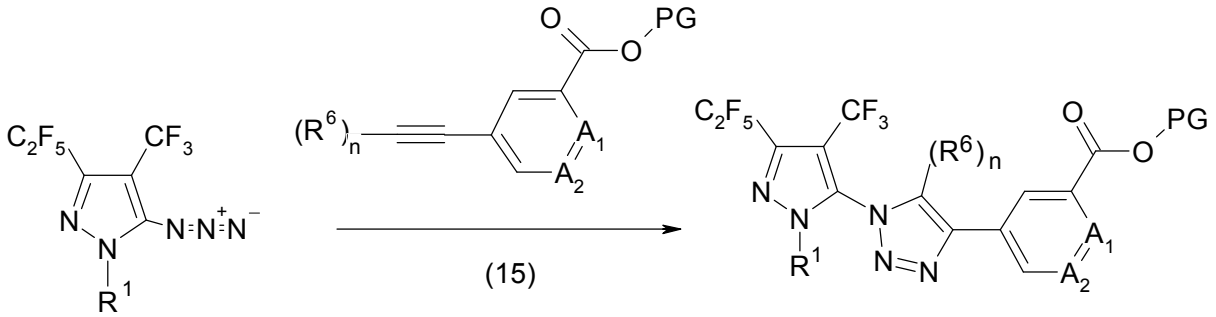
- hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) y un donante azida para preparar el intermedio (14) (referido en el presente documento como Etapa 11)



(14)

en la que R^1 es como se define para un compuesto de fórmula (III); y

- hacer reaccionar el intermedio (14) con un intermedio de fórmula (15) para dar un intermedio (III"*) (referido en el presente documento como Etapa 12)



(14) (15) (III"*)

en la que R^1, R^6, A_1, y A_2 son como se define para el compuesto (III), n es 0 o 1 y PG es cualquier grupo protector del grupo carboxílico tal como alquilo C_1-C_6 (p. ej., metilo).

Otra realización preferida se refiere a un procedimiento como se ha descrito anteriormente, en el que R^1 es metilo.

Otra realización preferida se refiere a un procedimiento como se ha descrito anteriormente, en el que el catalizador en la Etapa 1 y el donante de fluoruro en la Etapa 2 son idénticos.

Otra realización preferida se refiere a un procedimiento como se ha descrito anteriormente, en el que el disolvente en la Etapa 3 y en la etapa 4 es idéntico, preferentemente cloruro de metilo.

Otra realización preferida se refiere a un procedimiento como se ha descrito anteriormente, en el que la base en la Etapa 3 es trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, DBU, DABCO, N-Etildiisopropilamina, N-Butilimidazol, bencildimetiamina, Piridina o Picolina.

El uso de hexafluoropropeno para la preparación del compuesto seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (6), (6a), (7), (7a), (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (III'), (IIIa), (III''), (III'''), (IIIb) y (IV).

Otro aspecto se refiere a un compuesto de fórmula (II), preferentemente un compuesto (IIa), preparado de acuerdo con un procedimiento que comprende la Etapa 1, la Etapa 2, la Etapa 3 y la Etapa 4 como se describe en el presente documento.

Otro aspecto se refiere a un compuesto de fórmula (III), preferentemente un compuesto (IIIa), preparado de acuerdo con un procedimiento que comprende la Etapa 1, la Etapa 2, la Etapa 3 y la Etapa 4 como se describe en el presente documento.

Otro aspecto se refiere a un compuesto de fórmula (III"), preferentemente un compuesto (IIIb), preparado de acuerdo con un procedimiento que comprende la Etapa 1, la Etapa 2, la Etapa 3 y la Etapa 4 como se describe en el presente documento.

Definiciones

El término "alquilo" como se usa en el presente documento se refiere a grupos hidrocarbilo saturados lineales, ramificados o cíclicos. La definición alquilo C_1-C_6 abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquilo. El alquilo preferido es alquilo C_1-C_4, el más preferido es el alquilo C_1-C_3, e incluso el más preferido es el alquilo C_1-C_2. 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 y 3,3-dimetilbutilo.

El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarbilo monocíclico, saturado que tiene de 3 a 9 (cicloalquilo C_3-C_9) y preferentemente de 3 a 6 miembros carbono en el anillo (cicloalquilo C_3-C_6), 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.

El término "halógeno" como se usa en el presente documento se refiere a elementos del 7º grupo principal de la tabla periódica y sus radicales, preferentemente flúor, cloro, bromo y yodo y sus radicales. De manera más preferible, los halógenos son cloro y flúor.

La expresión "alquilo opcionalmente halogenado" o "ciclopropilo opcionalmente halogenado sustituido" u otros grupos "opcionalmente halogenados" o "haloalquilo" o "halocicloalquilo" o grupos "halo" similares como se usan en el presente documento se refieren a fracciones alquilo/cicloalquilo/ciclopropilo etc., donde al menos un (1) átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono está reemplazado por un halógeno, preferentemente seleccionado de F, Cl, I o Br, más preferentemente seleccionado de F o Cl. De esta manera, la forma halogenada de una fracción alquilo que tiene n átomos de carbono y, de esta manera 2n+1 hidrógeno, pueden tener entre 1 y 2n+1 sustituciones halógeno, es decir., 1, 2, o 3 hidrógeno o un resto metilo, cada uno reemplazado por un halógeno, 1, 2, 3, 4 o 5 hidrógenos de una fracción etilo están reemplazados cada uno por un halógeno, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 hidrógenos de una fracción propilo están cada uno reemplazado por un halógeno, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 hidrógenos de un resto butilo están cada uno reemplazados por un halógeno. Preferentemente, la totalidad del hidrógeno de una fracción alquilo se reemplaza por halógeno (resto perhalogenado). Más preferentemente, todo el halógeno de una fracción perhalogenada se selecciona de Cl o F o una combinación de los anteriores. Incluso más preferentemente, todo el hidrógeno de un resto alquilo se reemplaza por F. De esta manera, la forma halogenada de una fracción ciclopropilo que tiene 5 hidrógenos puede tener 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones halógeno, preferentemente seleccionadas de F o Cl o combinaciones de los anteriores, más preferentemente el resto es perfluorado.

De acuerdo con la invención, "alcoxi" es un -O-alquilo de cadena recta o ramificada, que preferentemente tiene 1 a 6 o incluso 1 a 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y *terc*-butoxi. También es preferentemente grupos alcoxi que tienen 1 a 4 átomos de carbono.

De acuerdo con la invención, "heterocicloalquilo" es un sistema anular carboxílico con al menos un anillo en el cual al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo, preferentemente por un heteroátomo del grupo que consiste en N, O, S, P, B, Si, Se y que está saturado, insaturado o es heteroaromático en el que la unión a la estructural central de un compuesto descrito en el presente documento se localiza en un átomo del anillo. A menos que se defina de otro modo, el anillo heterocíclico comprende preferentemente 3 a 9 átomos en el anillo, en particular 3 a 6 átomos en el anillo, de los cuales 1 a 5 átomos en el anillo son átomos de carbono siempre que uno o más, preferentemente 1 a 4, en particular 1, 2 o 3, átomos en el anillo son heteroátomos en el anillo heterocíclico. Preferentemente, un heteroátomo se selecciona del grupo que consiste en N, O y S en el que, sin embargo, dos átomos de oxígeno no deben ser directamente adyacentes. Los anillos heterocíclicos usualmente comprenden no más de 4 átomos de nitrógeno, y/o no más de 2 átomos de oxígeno y/o no más de 2 átomos de azufre. Si el radical heterociclilo o el anillo heterocíclico están sustituidos en forma opcional, pueden fusionarse con otros anillos carbocíclicos o heterocíclicos. En el caso del heterociclilo opcionalmente sustituido, la invención también abarca sistemas policíclicos tales como, por ejemplo, 8-azabiciclo[3.2.1]octanilo o 1-azabiciclo[2.2.1]heptilo. En el caso del heterociclilo opcionalmente sustituido, la invención también abarca sistemas espirocíclicos, tales como, por ejemplo, 1-oxa-5-azaspiro[2.3]hexilo.

De acuerdo con la invención, "alquilcicloalquilo" es un grupo cicloalquilo mono-, bi- o tricíclico que está sustituido por uno o más grupos alquilo, preferentemente donde la suma de átomos de carbono en la parte cicloalquilo y alquilo del sustituyente está entre 4 y 15 o 4 a 9 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etilciclopropilo, isopropilciclobutilo, 3-metilciclopentilo y 4-metilciclohexilo. También es preferentemente alquilcicloalquilo que tiene 4, 5 o 7 átomos de carbono, tales como, entre otros, etilciclopropilo o 4-metilciclohexilo. Preferentemente, la parte alquilo de un sustituyente alquilcicloalquilo es un alquilo C_1 o C_2 ($-CH_3$ o $-C_2H_5$).

De acuerdo con la invención, "cicloalquilalquilo" es un grupo alquilo que está sustituido por uno o más grupos cicloalquilo mono-, bi o tricíclicos preferentemente donde la suma de átomos de carbono en la parte cicloalquilo y alquilo del sustituyente está entre 4 y 15, más preferentemente entre 4 y 9 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y ciclopentiletilo. También es preferentemente cicloalquilalquilos que tiene 4, 5 o 7 átomos de carbono, tales como, entre otros, ciclopropilmetilo o ciclobutilmetilo. Preferentemente, la parte alquilo de un sustituyente cicloalquilalquilo es un alquileno C_1 o C_2 ($-CH_2$ o $-C_2H_4$).

De acuerdo con la invención, "arilo" es un grupo hidrocarbilo aromático (arilo). Preferentemente, el grupo arilo se refiere a arilo C_6-C_{14}, es decir, un grupo arilo que tiene entre 6 y 14 átomos de carbono en el anillo. También de acuerdo con la invención, el "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que comprende al menos un átomo en el anillo heteroatómico seleccionado de manera individual del grupo que consiste en O, N, P y S (p. ej., 1, 2, 3, 4 o incluso más átomos del anillo heteroatómico aunque el heteroarilo con 1, 2, 3 o 4 átomos en el anillo heteroatómico es el preferido). La definición heteroarilo C_5-C_{14} se refiere a un grupo arilo que comprende al menos un átomo en el anillo heteroatómico seleccionado de manera individual del grupo que consiste en O, N, P y S mientras que la suma de los átomos del anillo, incluso el al menos un átomo del anillo heteroatómico como se definió más arriba, está comprendida entre 5 y 14. Por ejemplo, el término heteroarilo C_5 incluye furano (1 átomo de oxígeno en el anillo y 4 átomos de carbono en el anillo) o imidazol (2 átomos de nitrógeno en el anillo y 3 átomos de carbono en el anillo). Los compuestos arilo más preferidos son arilo C_6, heteroarilo C_5 o heteroarilo C_6. Algunos ejemplos son fenilo, cicloheptatrienilo, ciclooctatetraenilo, naftilo y anthracenilo; 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo; 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo y 1,2,4-triazin-3-ilo.

De acuerdo con la invención, "arilalquilo" y "heteroarilalquilo" es un grupo alquilo (cadena de alquileno) que está sustituido por uno o más grupos arilo o uno o más grupos heteroarilo, respectivamente. La cadena de alquileno tiene preferentemente entre 1 y 6 átomos de carbono (cadena de alquileno C_1-C_6), preferentemente entre 1 y 3 átomos de carbono. La definición del grupo arilalquilo C_7-C_{20} abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo arilalquilo que tiene un total de 7 a 20 átomos en la combinación del sistema anular arilo y la cadena de alquileno. Los arilalquilos preferidos son arilalquilo C_7-C_9, p. ej., aril C_6-alquilo C_1-C_3 tal como bencilo ($-CH_2$-C_6H_5), feniletilo ($-CH_2$-CH_2-C_6H_5) o fenilpropilo ($-(CH_2)_3$-C_6H_5). La definición del grupo heteroarilalquilo C_{6-20} abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo heteroarilalquilo que tiene un total de 6 a 20 átomos en la combinación del sistema anular heteroarilo y la cadena de alquileno,en la que donde a menos 1 átomo del anillo en el sistema anular heteroarilo es un heteroátomo. Los heteroarilalquilos preferidos son arilalquilo C_6-C_9, p. ej., heteroaril C_5-alquilo C_1-C_3 tales como pirrol-2-il-metilo ($-CH_2$-C_4NH_4) o heteroaril C_6-alquilo C_1-C_3 tales como 2-piridin-2-il-metilo ($-CH_2$-C_5NH_4).

De acuerdo con la invención, "alquilarilo" es un grupo arilo que está sustituido por uno o más grupos alquilo, preferentemente grupos alquilo C_1-C_6, más preferentemente grupos alquilo C_1-C_3. La definición del grupo C_7-C_{20} abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un alquilarilo que tiene un total de 7 a 20 átomos en el sistema anular arilo y grupos alquilo, preferentemente alquilarilo C_7-C_9, tales como alquil C_1-C_3-arilo C_6. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de tolilo ($-C_6H_4$-CH_3), etilfenilo ($-C_6H_4$-C_2H_5), o 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo.

De manera similar, un grupo "alquilheteroarilo" es un grupo heteroarilo como se define en el presente documento que está sustituido por uno o más grupos alquilo. La definición del grupo alquilheteroarilo C_6-C_{20} abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un alquilheteroarilo que tiene un total de 6 a 20 átomos en el sistema anular heteroarilo y grupos alquilo, preferentemente grupos alquilo C1-C_6, más preferentemente grupos alquilo C_1-C_3. Preferentemente, el alquilheteroarilo es alquilheteroarilo C_6-C_9. Por ejemplo, alquil C_1-C_3-heteroarilo C_6, tales como 2-metil-piridilo ($-C_5NH_3$-CH_3) , 2-etil-piridilo, 2,3-dimetil-piridilo o 2-metil-3-etil-piridilo.

De acuerdo con la invención, "alquilcarbonilo" es un alquil-C(=O) de cadena recta o ramificada, preferentemente que tiene 2 a 7 átomos de carbono (-C(=O)-alquilo C_1-C_6), tales como metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, sec-butilcarbonilo y *terc*-butilcarbonilo. Los alquilcarbonilos preferidos tienen 1 a 4 átomos de carbono (alquil C_1-C_3-C(=O)).

De acuerdo con la invención, "alquilaldehído" es un alquilo de cadena recta o ramificada sustituido con un grupo C(=O)H (-alquilo-CH(=O)) , que preferentemente tiene 2 a 7 átomos de carbono (-aquil C_1-C_6-CH(=O)). Los alquilcarbonilos preferidos tienen 1 a 4 átomos de carbono (alquil C_1-C_3-CH(=O)).

De acuerdo con la invención, "aminoalquilo", alquilaminoalquilo" (amina secundaria) y "aminocarbonilalquilo", respectivamente, se refieren a amino ($-NH_2$), aminoalquilo (-NHalquilo) y ($-C(=O)-NH_2$), respectivamente, cadenas de alquileno sustituidas. Preferentemente, el alquilo en los tres sustituyentes amino mencionados es alquilo C_1-C_6, más preferentemente alquilo C_1-C_4, p. ej., alquilamino C_1 se refiere a $-CH_2$-NH_2, alquilamino C_1-alquilo C_1 se refiere a $-CH_2$-NH-CH_3, y aquilaminocarbonilo C_1 se refiere a $-CH_2$-$C(=O)$-NH_2.

Los grupos "opcionalmente sustituidos" como se usa en el presente documento están sustituidos preferentemente por 1, 2, 3, 4, 5, preferentemente por 1 o 2 seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en hidroxi, nitro, amino, halógeno, alcoxi C_1-C_3, ciano, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C_1-C_4, alquilcarbamoilo C_1-C_4, cicloalquilcarbamoilo C_4-C_6 y fenilo.

La persona experta en la materia tiene conocimiento de que los términos "un" o "una", como se usan en la presente solicitud pueden, dependiendo de la situación, significar "uno (1)", "uno (1) o más" o "al menos uno (1)".

No se incluyen en el presente documento las estructuras químicas y las combinaciones de realizaciones que estén contra las leyes naturales y las cuales la persona experta en la materia debería por lo tanto excluir en base a su conocimiento experto. Las estructuras anulares que tienen tres o más átomos de oxígeno adyacentes, por ejemplo, quedan excluidas.

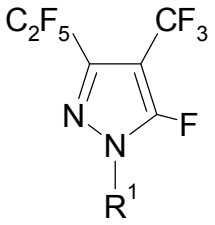
"Intermedio" como se usa en el presente documento describe las sustancias que ocurren en el procedimiento de acuerdo con la invención y se prefieren para el procesamiento adicional y se consumen o se usan en el mismo con el fin de convertirse en otra sustancia. Los intermedios con frecuencia pueden aislarse y almacenarse inmediatamente o usarse sin aislamiento previo en la etapa posterior de la reacción. El término "intermedio" también abarca los intermedios 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.

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 detallada

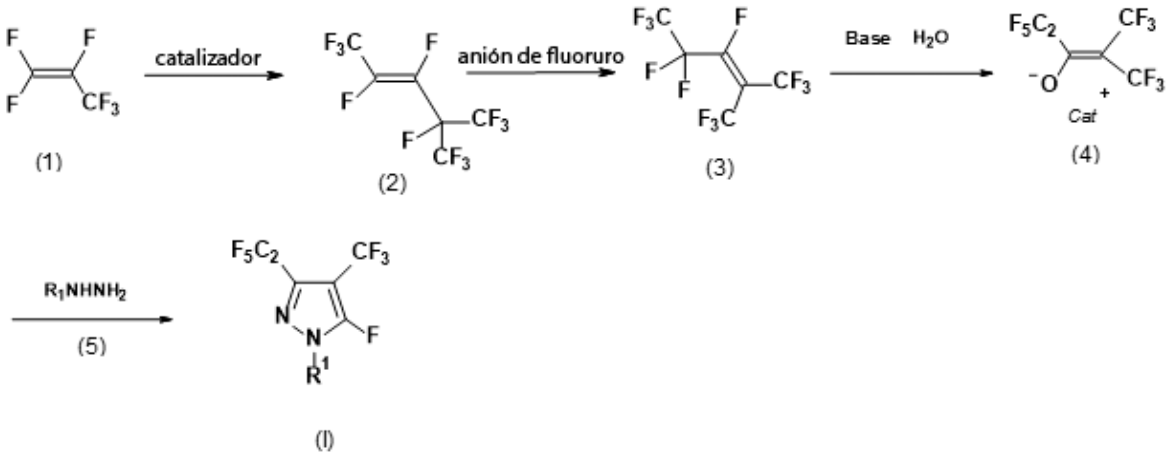
A continuación, la invención y varias realizaciones de la invención se describen en mayor detalle. Es obvio para la persona experta en la materia que todas las realizaciones pueden estar presentes solas o combinadas.

De manera sorprendente, el 5-fluoro-1H-pirazoles de fórmula general (I)



(I),

en la que R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferentemente metilo, puede prepararse en alta pureza y en un procedimiento simple mediante la reacción en la etapa 1 de Hexafluoropropeno (1) con perfluoro-4-metil-2-penteno (intermedio (2)), en la etapa 2; la isomerización de (2) a perfluoro-2-metil-2-penteno (intermedio (3)), en la etapa 3; la reacción de (3) con agua y una base para el intermedio (4) seguido de la reacción de (4) con las hidrazinas de fórmula (5) (etapa 4) lo que produce los compuestos de fórmula (I):



en la que R^1 representa hidrógeno, alquilo (C1-C_4) opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente

halogenado, preferentemente metilo. Los términos "base" y "Cat^+" son como se definen en los párrafos 0 a 0.

Etapa 1: Dimerización de hexafluoropropeno

Normalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador tal como donante fluoruro (F^-) (p. ej., Me_4N F, Bu_4N F, NaF, KHF_2, KF o CsF). Los catalizadores preferidos son KHF_2, KF y CsF, más preferentemente KF o CsF.

Los disolventes típicos son disolventes polares como Glyme (glicoéteres tales como el monoglicoéter de fórmula alquil C_1-C_4-OCH_2CH_2OH o bencilOCH_2CH_2OH o fenilOCH_2CH_2OH, dialquiléter de fórmula alquil C_1-C_4-OCH_2CH_2O-alquilo C_1-C_4 o ésteres de alquil C_1-C_4-$OCH_2CH_2OCOCH_3$, preferentemente dimetoxietano), acetonitrilo, DMF (dimetilformamida), DMA (dimetilacetamida),N-metilpirrolidona, sulfolano, benzonitrilo, dimetoxietano, dietileglicoldimetiléter. La temperatura de la reacción está comprendida entre 10 ºC y 50 ºC, preferentemente entre 20 ºC y 40 ºC.

El tiempo de reacción depende del tamaño de la reacción y es normalmente entre 1 min y 30 h.

Aunque las etapas de purificación para el dímero (2) y/o la eliminación o el intercambio del disolvente después de la Etapa 1 pueden ocurrir antes de la Etapa 2, la Etapa 1 y la Etapa 2 pueden realizarse como reacción en un solo recipiente.

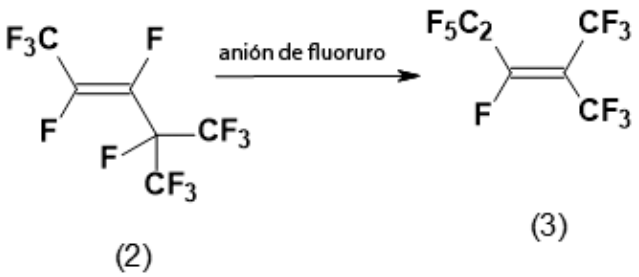
Una "reacción en un solo recipiente", en la medida que no se indique de otro modo, se refiere a dos etapas de reacción (p. ej., la Etapa 3 y la Etapa 4) que se llevan a cabo sin etapas intermedias de purificación después de la primera etapa de reacción y antes de realizar la segunda etapa y/o sin la necesidad de cambiar el disolvente.

"Sin etapas de purificación" como se usa en la presente solicitud se refiere a la ausencia de las etapas de purificación seleccionadas del grupo que consiste en la eliminación de más del 10 % del disolvente de una mezcla de reacción por evaporación, p. ej., a presión reducida y/o aplicación de calor, cristalización de un intermedio o el compuesto resultante de una etapa de reacción en un disolvente distinto del disolvente de la mezcla de reacción, o por cromatografía.

"Cambio de disolvente" como se usa en la presente solicitud significa que no se añaden cantidades mayores de un disolvente de una clase diferente a una mezcla de reacción. "Ninguna cantidad mayor" se refiere a un volumen de menos del 50 % en volumen en base al volumen de un disolvente en una mezcla de reacción. Por ejemplo, la adición de 5 ml de acetonitrilo a una mezcla de reacción que comprende 200 ml de cloruro de metileno no es un cambio de disolvente incluso si parte del disolvente de la mezcla de reacción, tal como 50 % en volumen del disolvente de una mezcla de reacción, se retiró mediante, p. ej., separación de fases. Sin embargo, la incorporación de más de 100 ml de acetonitrilo (disolvente de una clase diferente) a una mezcla de reacción que comprende 200 ml de cloruro de metileno como disolvente se considera un cambio de disolvente incluso si el cloruro de metileno no se retira antes de la incorporación del acetonitrilo. También se considera un cambio de disolvente el retiro de al menos el 95 % en volumen de un primer disolvente (p. ej., acetonitrilo) en una mezcla de reacción después de la primera etapa de la reacción, p. ej., mediante separación de fases, seguido de la incorporación de un disolvente de una case diferente, p. ej., diclorometano.

Aunque no es obligatorio, una reacción en un recipiente se lleva a cabo preferentemente en el mismo recipiente de reacción.

Etapa 2: Isomerización del perfluoro-4-metil-2-penteno (dímero inactivo) a perfluoro-2-metil-2-penteno



Normalmente, la isomerización se lleva a cabo en presencia de un donante de fluoruro.

NaF, KF , KHF_2, AlF_3 o Cs F pueden usarse en combinación con un catalizador auxiliar y comprenden más de etilenglicoldimetiléter, sulfolano, éter 15-corona-5 y éter 18-corona 6, sales de amonio cuaternario como (fluoruros de tetraalquilamonio, hidrofloruros (p. ej., hidrodifluoruros alcalinos tales como KHF_2) clorhidrato o bromhidrato) o sales de tetra-alquil fosfonio C_1-C_6 o sales de tetrafenilfosfonio como Ph_4P Cl, Ph_4P Br, Ph_4P Br o Ph_4P HF_2.

Los donantes de fluoruro preferidos son NaF, KF, KHF_2, CsF, AlF_3, y el más preferible KF.

La isomerización usualmente ocurre a temperatura elevada de entre 25 y 60 ºC a presión normal, pero la reacción puede realizarse hasta 600 kPa (6 bares) y una temperatura de entre 60 y 80 ºC.

Normalmente los disolventes son disolventes polares como glyme, acetonitrilo, DMF, DMA, benzonitrilo, dimetoxietano o dietilenglicoldimetiléter o combinaciones de los anteriores. Los disolventes más preferidos son acetonitrilo, DMF o DMA.

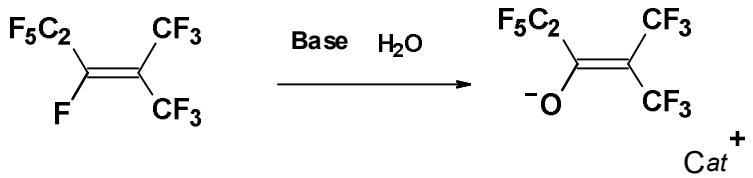
El tiempo de reacción usualmente está comprendido entre 1 h y 10 h tal como entre 2 h y 8 h.

En una realización preferida, el disolvente en la Etapa 1 y en la Etapa 2 es el mismo, preferentemente acetonitrilo.

En otra realización preferida, la Etapa 3 y la Etapa 4 se hacen reaccionar como una reacción en un recipiente y el disolvente en la Etapa 3 y en la Etapa 4 es el mismo, preferentemente acetonitrilo o cloruro de metileno, más preferentemente cloruro de metileno.

Aunque las etapas de purificación para el intermedio (3) y/o el cambio de disolvente después de la Etapa 2 puede ocurrir antes de la Etapa 3; de la Etapa 1 a la Etapa 3; o de la Etapa 2 y de la Etapa 3 puede realizarse como una reacción en un recipiente, es decir, sin etapas de purificación para el intermedio (2) y/o el intermedio (3) antes de realizar la Etapa 3 y/o sin la necesidad de cambiar disolvente antes de realizar la Etapa 2 y la Etapa 3 o antes de realizar la Etapa 3, respectivamente.

<u>Etapa 3: Reacción de perfluoro-2-metil-2-penteno (3) con agua y una base</u>



(3) (4)

en la que la Base y Cat^+ son como se define a continuación.

De manera sorprendente, se ha encontrado que la interacción de fluoroalquenos de fórmula (3) en una primera etapa con agua, y una base, seguido de una reacción de los intermedios formados de fórmula (4) con las hidrazinas de fórmula (7) avanza en forma regioselectiva con la formación de solamente o casi solamente un pirazol isomérico de la fórmula (I) en un alto rendimiento.

La reacción se realiza en presencia de una base orgánica y/o inorgánica. Una base inorgánica como se usa en el presente documento es una molécula orgánica que es capaz de unirse al menos a un protón, lo que produce un ion orgánico de carga positiva (catión). Por ejemplo, una molécula orgánica tal como trietilamina es capaz de unirse a un (1) protón, lo que produce un ion (molécula orgánica H)$^+$, o una sal inorgánica de metal alcalino o de metal alcalino térreo, respectivamente, está presente en forma de su catión en la mezcla de reacción.

El término "Cat^+" como se usa en el presente documento se refiere a un ion de carga positiva (catión) con la salvedad de que el catión no sea un protón individual, preferentemente un ion orgánico de carga positiva (molécula orgánica H)$^+$, p. ej., una base orgánica protonada, o un ion de metal alcalino o un ion de metal alcalino térreo. Un Cat^+ se refiere indistintamente a una molécula cargada positivamente una vez o, p. ej., en el caso de un ion de metal alcalino térreo, a una molécula con carga positiva dos veces. Preferentemente, un Cat^+ es una molécula con carga positiva una vez tal como un ion de metal alcalino $(HN(metilo)_3)^+$, $(HN(etilo)_3)^+$ o $H(N(propilo)_3)^+$.

Las bases orgánicas típicas (molécula orgánica) usadas en la Etapa 3 son trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, metildiisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, alquilpiridinas, hidróxido de trimetilbencilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, base de Hünig (N-etildiisopropilamina, DBU (1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno), DABCO (1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano), N-butilimidazol, bencildimetiamina.

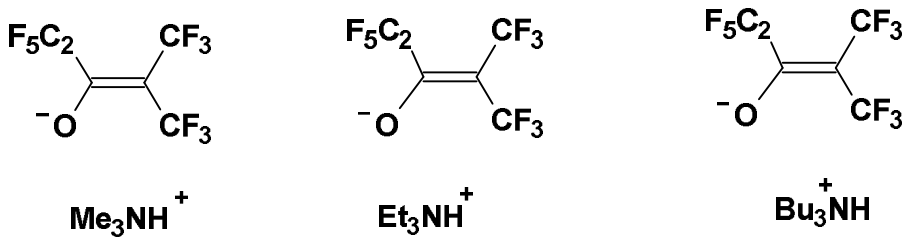
Una base orgánica preferida es trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, DBU, DABCO, N-etildiisopropilamina, N-butilimidazol, bencildimetilamina, piridina o picolina. Se prefieren especialmente la trimetilamina

y la trietilamina.

Las base inorgánicas típicas para llevar a cabo la reacción son los hidróxidos, carbonatos o carbonatos de hidrógeno de metales alcalino, halogenuros, hidróxidos carbonatos o carbonatos de hidrógeno de metales alcalino térreos, tales como $NaHCO_3$, K_2CO_3, NaOH, $NaHCO_3$, KF, CsOH, LiOH, Cs_2CO_3. Las bases inorgánicas preferidas son K_2CO_3, $NaHCO_3$, KF, Cs_2CO_3.

Normalmente, Cat^+ depende de la elección de la base usada en la reacción. Preferentemente, Cat^+ se selecciona de Li^+, Na^+, K^+, Cs^+, $(NAlquilo_4)^+$, $(HNAlquilo_3)^+$. Más preferentemente, Kat es $(HNAlquilo_3)$. En conexión con $(N(Alquilo)_4)^+$ o $(HN(Alquilo)_3)^+$ donde el término alquilo en los términos $(NAlquilo_4)^+$, $(HNAlquilo_3)^+$ se refiere a alquilo (C_1-C_{20}), preferentemente a alquilo (C_1-$C1_0$), más preferentemente a alquilo (C_1-C_5) tal como $N(metilo)_3$, $N(etilo)_3$ o $N(propilo)_3$.

Los compuestos preferidos de fórmula (4) son los compuestos (4a) y (4b):



(4a) (4b)

Los disolventes típicos para llevar a cabo la etapa 3 son alcanos, como los hexanos, p. ej., ciclohexano o metilciclohexano; haloalcanos, p. ej., diclorometano o dicloroetano; y disolventes polares como glyme, acetonitrilo, DMF, DMA, benconitrilo, dimetoxietano, dietilglicoldimetiléter. Los disolventes preferidos son dicloro metano y acetonitrilo.

De acuerdo con una forma de realización preferida adicional de la presente invención, la cantidad de agua usada en la reacción se encuentra comprendida en el intervalo de 1 a 10 equivalentes, preferentemente en el intervalo de 1 a 7 equivalentes, más preferentemente entre 1 y 5 equivalentes por un equivalente del compuesto de fórmula (3).

La cantidad de base se encuentra comprendida en el intervalo de 1 a 7 equivalentes, preferentemente entre 1,5 y 7 equivalentes, más preferentemente entre 1,5 y 5 equivalentes por un equivalente del compuesto de fórmula (3).

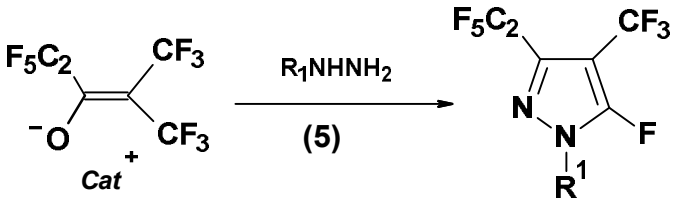
Preferentemente, la proporción de base a agua es 1:1 o la base está incluso presente en exceso en comparación con la cantidad de agua tal como 1,5:1 o 2:1 hasta 7:1 o preferentemente hasta 5:1.

La temperatura de reacción es entre -10 y 30 ºC. El tiempo de reacción no es crítico y depende del tamaño a escala y usualmente es de entre 0,5 y 2 h. La reacción es exotérmica.

Generalmente, el tiempo de reacción para la realización de la Etapa 3 no es de importancia crítica y puede, entre otros, depender del volumen de reacción, la naturaleza de la base empleada. Preferentemente se encuentra dentro del intervalo de 0,5 h hasta 5 h, más preferentemente dentro del intervalo de 1 h hasta 3 h.

Aunque las etapas de purificación para el intermedio (4) y/o el retiro o el cambio de disolvente después de la Etapa 3 puede ocurrir antes de la Etapa 4, de la Etapa 1 a la Etapa 4, o de la Etapa 2 a la Etapa 4 o de la Etapa 3 y de la Etapa 4 puede realizarse como una reacción en un recipiente, es decir, sin etapas de purificación para el Dímero (2) y/o intermedio (3) y/o el intermedio (4) antes de realizar la Etapa 4 y/o sin la necesidad de retirar o cambiar de disolvente antes de realizar la Etapa 4.

Etapa 4: Reacción de los compuestos de fórmula (4) con las hidrazinas de fórmula (5)



(4) (I)

en la que R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) opcionalmente halogenado, p. ej., metil etilo parcialmente halogenado, n-propilo, i-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-prop-1-ilo, o 2-metil-prop-2-ilo, o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferentemente R^1 es metilo.

Para la realización de la invención ese compuesto (4) preferentemente existe en condiciones que evitan su isomerización o descomposición, por ejemplo, mediante la formación de la correspondiente cetona, por medio de, p. ej., acidificación. Esto se asegura normalmente mediante el control del pH o la elección de una base apropiada para estabilizar los compuestos de fórmula (4). Preferentemente, el pH está comprendido entre 5 y 12, más preferentemente entre 6 y 11 incluso más preferentemente, el pH es 7 o más alto tal como 8 o más alto, lo más preferentemente entre 7 y 10 o entre 8 y 10.

La proporción del compuesto de fórmula (4) y el compuesto de fórmula (5) puede variar dentro de un intervalo amplio, preferentemente está dentro de 0,9 a 3,5 equivalentes, más preferentemente entre 1 y 2.5 equivalentes, incluso más preferentemente entre 1 y 1,5 equivalente de (5) por un equivalente del compuesto de fórmula (4).

De acuerdo con una realización adicional de la presente invención, la ciclación se realiza a temperaturas que oscilan desde -5 ºC hasta 50 ºC, más preferentemente a temperaturas que oscilan desde 0 ºC hasta 30 ºC, lo más preferentemente desde 0 ºC hasta la temperatura ambiente, p. ej., desde 0 ºC hasta alrededor de 20 ºC tal como desde 0 ºC hasta 17 ºC o desde 0 ºC hasta 23 ºC.

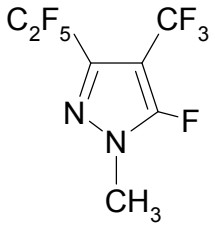
La reacción de ciclación (etapa 4) puede realizarse en disolventes diferentes seleccionados de

- alcanos, como hexanos, p. ej., ciclohexano o metilciclohexano;
- haloalcanos, preferentemente diclorometano, dicloroetano;
- alcoholes, preferentemente metanol, etanol o isopropanol;
- nitrilos, preferentemente acetonitrilo o butironitrilo;
- amidas, preferentemente dimetilformamida, o dimetilacetamida;
- éteres como dietiléter, *terc*-butil éter de metilo, dimetoxietno, diglym,
- benceno, tolueno, diclorobenceno, clorobenceno.

Los disolventes particularmente preferidos para la ciclación son diclorometano, dicloroetano, acetonitrilo y butironitrilo, los disolventes más preferidos para esta reacción son diclorometano, acetonitrilo y butironitrilo.

Generalmente, el tiempo de reacción no es de importancia crítica y puede depender del volumen de reacción, preferentemente, está dentro del intervalo de 3 h a 20 h, más preferentemente dentro del intervalo de 1 h a 5 h.

Una forma de realización particularmente preferida de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (Ia), comenzando con hexafluoropropeno

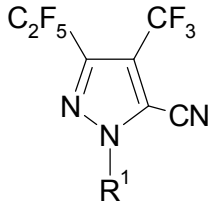


(Ia)

en la que la hidrazina de fórmula (5) es $(CH_3)NHNH_2$.

<u>Etapa 5</u>

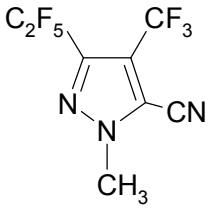
En la Etapa 5, el compuesto de fórmula (I), preferentemente el compuesto (Ia), puede transformarse en su análogo CN de fórmula (6) o (6a), respectivamente.



(6),

en la que
R^1 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferentemente

metilo; y
preferentemente, un compuesto de fórmula (6) es un compuesto de fórmula (6a):



(6a),

mediante la reacción del compuesto (I), preferentemente el compuesto (Ia), con un donante de CN tal como cianuros alcalinos (p. ej., NaCN, KCN, CsCN, o CuCN).

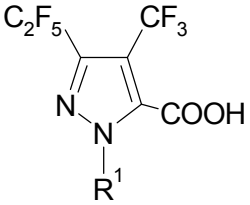
Los disolventes típicos son acetonitrilo, DMF, DMA, N-metilpirrolidona (NMP), Sulfolano, dimetoxietano, diglym. Los disolventes preferidos son acetonitrilo, DMF o DMA.

Normalmente, la temperatura de esta reacción es de entre 30 ºC y 120 ºC, preferentemente entre 40 ºC y 110 ºC, más preferentemente sobre 60 ºC tal como entre 60 ºC y 120 ºC o entre 60 ºC y 100 ºC.

Generalmente, el tiempo de reacción no es de importancia crítica y puede depender del volumen de reacción. Preferentemente, el tiempo de reacción está comprendido entre 2 h y 8 h, más preferentemente entre 4 y 8 h.

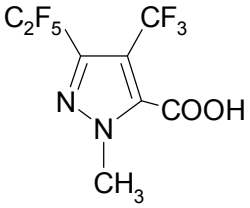
Etapa 6

En una Etapa 6, un compuesto de fórmula (6), preferentemente (6a), puede transformarse en su análogo ácido carboxílico de fórmula (7) preferentemente de fórmula (7a), respectivamente, de acuerdo con las etapas de hidrólisis conocidas en la técnica.



(7),

en la que R^1 es hidrógeno, alquilo C1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferentemente metilo; preferentemente, un compuesto de fórmula (7) es un compuesto de fórmula (7a):



(7a).

La conversión de un grupo ciano (-CN) en un grupo carboxílico (-COOH) generalmente se realiza en condiciones ácidas o alcalinas.

Para la hidrólisis ácida, se da preferencia a los ácidos minerales, por ejemplo, H_2SO_4, HCl, HSO_3Cl, HF, HBr, HI, H_3PO_4 o a los ácidos orgánicos, por ejemplo, CF_3COOH, ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido trifluorometansulfónico. La reacción puede acelerarse mediante la incorporación de catalizadores, por ejemplo, $FeCl_3$, $AlCl_3$, BF_3, $SbCl_3$, NaH_2PO_4. La reacción puede realizarse del mismo modo sin la incorporación de ácido, solamente en agua.

La hidrólisis alcalina se efectúa en presencia de bases inorgánicas tales como hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, carbonatos de metales alcalinos, por ejemplo, NaOAc, KOAc, LiOAc, o alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, NaOMe, NaOEt, NaOt-Bu, KOt-Bu de bases orgánicas tales como trialquilaminas, aquilpiridinas, fosfacenos y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undeceno (DBU). Se da

preferencia a las bases inorgánicas, por ejemplo NaOH, KOH, Na_2CO_3 o K_2CO_3. Para generar la forma ácida protonada de la fórmula (7) o (7a), respectivamente, debe seguir una etapa de acidificación.

Normalmente, los ácidos inorgánicos apropiados para realizar la acidificación después de la compleción de la hidrólisis alcalina es cualquier ácido que sea más fuerte que la forma desprotonada de un compuesto de fórmula (7) o (7a), respectivamente. 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. Los ácidos preferidos para estas acidificaciones son HCl o H_2SO_4.

La etapa de reacción puede realizarse en sustancia o en un disolvente. Se da preferencia a la realización de la reacción en un disolvente. Los disolventes apropiados se seleccionan, por ejemplo, del grupo que consiste en agua, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol o butanol, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, por ejemplo, n-hexano, benceno o tolueno, que pueden estar sustituidos por átomos de flúor o cloro, tales como cloruro de metileno, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; éteres, por ejemplo, éter dietílico, éter difenílico, éter *terc*-butílico de metilo, éter etílico de isopropilo, dioxano, diglyme, dimetilglicol, dimetoxietano (DME) o THF; nitrilos tales como nitrilo de metilo, nitrilo de butilo o nitrilo de fenilo; amidas como dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona o mezclas de dichos disolventes, dándose preferencia particular al agua, el acetonitrilo, el diclorometano y los alcoholes (etanol). Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en agua. La etapa del procedimiento en general se realiza a presión estándar. Alternativamente, sin embargo, es posible trabajar con vacío o con presión elevada (por ejemplo, la reacción en un autoclave con HCl acuoso).

El tiempo de reacción puede, de acuerdo con el tamaño de la partida y la temperatura, seleccionarse dentro de un intervalo entre 1 hora y varias horas, tales como entre 1 h y 30 h, preferentemente entre 3 h y 20 h.

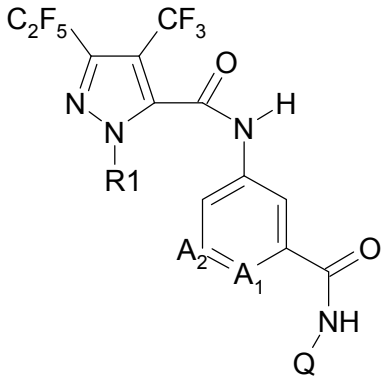
Se da preferencia a la conversión por medio de hidrólisis alcalina seguida de acidificación.

La etapa del procedimiento de la invención se realiza preferentemente dentro de un intervalo de temperaturas de 20 ºC a 150 ºC, más preferentemente a temperaturas de 30 ºC a 110 ºC, y lo más preferentemente a 30 ºC a 80 ºC.

Generalmente, el tiempo de reacción puede, de acuerdo con el tamaño de la partida y la temperatura, seleccionarse dentro de un intervalo entre 1 hora y varias horas, tales como entre 1 h y 30 h, preferentemente entre 3 h y 20 h.

Compuestos de la Fórmula (II)

La presente invención se refiere también a un procedimiento para producir un compuesto insecticida de fórmula (II), preferentemente de fórmula (II'), más preferentemente de fórmula (IIa), p. ej., conocido a partir del documento WO 2010/051926.



(II)

en la que

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferentemente metilo; y

A_1 es C-R^2; y

R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2, alquilo C_1-C_6 opcionalmente halogenado, alcoxi C_1-C_4 opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado, alquilsulfinilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado o *N*-ciclopropilaminocarbonilo (-C(=O)-NH-ciclopropilo) ; preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2, metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorofluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, pentafluoroetoxi, metilsulfonilo, metilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinilo o *N*-ciclopropilaminocarbonilo, más preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2,

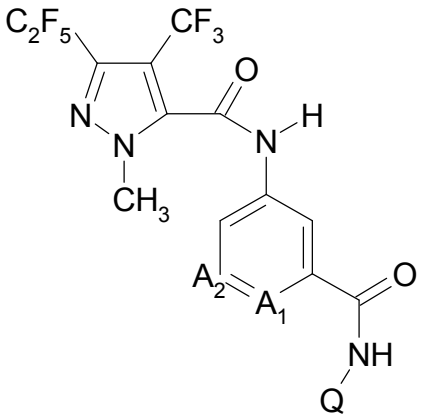
metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, o pentafluoroetoxi, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, lo más preferentemente cloro; y

A_2 es C-R^3 o nitrógeno; y

R^3 es hidrógeno, metilo, flúor o cloro, preferentemente hidrógeno; y

Q es hidrógeno, ciano, hidroxi, formilo o una de las agrupaciones alquilo C_1-C_6, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_9, heterocicloalquilo C_3-C_9, alcoxi C_1-C_4, alquilcicloalquilo C_4-C_{15}, cicloalquilalquilo C_4-C_{15}, hidroxialquilo C_1-C_6, aril C_6-aril-alquilo C_1-C_3, heteroaril C_5-C_6- alquilo C_1-C_3, aminoalquilo C_1-C_4, aminocarbonil alquilo-C_1-C_4 o alquil C_1-C_4-amino alquilo C_1-C_4, los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco, preferentemente con uno o dos, más preferentemente con uno, sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en hidroxi, nitro, amino, halógeno, alcoxi C_1-C_3, ciano, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonioo C_1-C_4, alquilcarbamoilo C_1-C_4, cicloalquilcarbamoilo C_4-C_6 y en opcionalmente de manera independiente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fenilo sustituido con halógeno, ciano, nitro, hidroxicarbonilo, alquilcarbamoilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2 y alcoxi C_1-C_2; preferentemente Q es cicloalquilo C_3-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6 el cual está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, yodo, ciano e hidroxi, o aril C_6-alquilo C_1-C_3; más preferentemente ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo o bencilo (-CH_2-C_6H_5);

preferentemente, un compuesto de fórmula (II) es un compuesto de fórmula (II'):



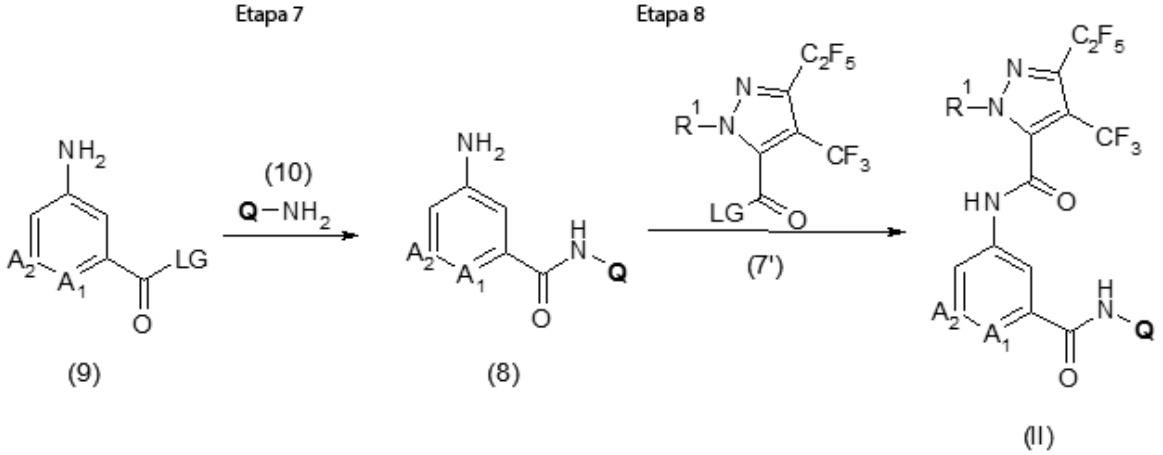
(II')

en la que A^1 y A^2 y Q son como se definen para un compuesto de fórmula (II).

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (II) es el compuesto (IIa) definido por los siguientes sustituyentes

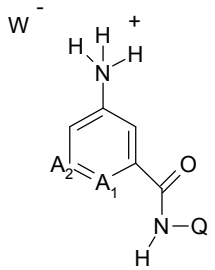
R^1	**A_2**	**A_1**	**Q**
CH_3	C-H	C-Cl	Bencilo

El procedimiento nuevo e inventivo para preparar un compuesto de fórmula (II), preferentemente (II'), más preferentemente (IIa), se caracteriza por las etapas 1 a 4 descritas en los párrafos 0 a 0, opcionalmente mediante la Etapa 5 y la Etapa 6 adicionales descritas en los párrafos 0 a 0 opcionalmente, mediante la Etapa 8 posterior descrita a continuación. Opcionalmente, el compuesto (8) en la Etapa 8 puede producirse mediante la reacción indicada en la Etapa 7, que se describe a continuación:



En las que R^1 y A_1 y A_2 y Q tienen los significados descritos para los compuestos de fórmula (II). LG es cualquier grupo saliente deseado, p. ej., halógeno o anhidrato.

Normalmente, un derivado de amina de la fórmula (8) no solo se refiere a la amina sino también a su forma de sal $(8)H^+ W^-$ en la que W^- se selecciona de $^-$, Cl^-, Br^-, J^-, HSO_4^- , CH_3COO^-, BF_4^-, $CH_3SO_3^-$, ácido toluenfosfónico, CF_3COO^- o $CF_3SO_3^-$.

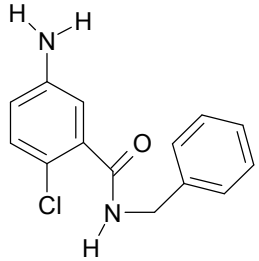


(8‘)

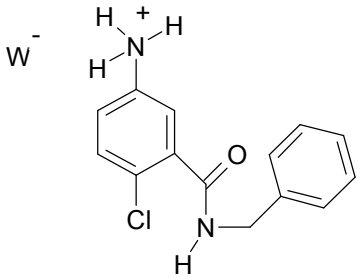
en la que W^- se selecciona de $^-$, Cl^-, Br^-, J^-, HSO_4^- , CH_3COO^-, BF_4^-, $CH_3SO_3^-$, ácido toluenfosfónico ,CF_3COO^- o $CF_3SO_3^-$.

De este modo, una realización preferida se refiere a la reacción de la Etapa 8 en la que el compuesto de fórmula (8) está presente en su forma de sal $(8)H^+ W^-$, en la que W^- se selecciona de $^-$, Cl^-, Br^-, J^-, HSO_4^- , CH_3COO^-, BF_4^-, CH_3SO_3-, ácido toluenfosfónico, CF_3COO^- o $CF_3SO_3^-$.

En una realización más preferida, un compuesto de fórmula (8) es el compuesto (8a) y/o su sal (8a'):



(8a)



(8a’)

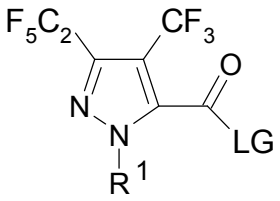
en las que

W^- (en el caso del compuesto (8a')) se selecciona del grupo que consiste en F^-, Cl^-, Br^-, J^-, HSO_4^- , CH_3COO^-, BF_4^- , $CH_3SO_3^-$, ácido toluenfosfónico ,CF^3COO^- o $CF_3SO_3^-$.

<u>Etapa 8</u>

En la Etapa 8, los compuestos de acuerdo con la invención del tipo (II), preferentemente (II'), más preferentemente

(IIa), pueden sintetizarse mediante la reacción de las aminas de la estructura general (8) o sus sales, con el intermedio (7') que es una forma activada del derivado ácido carboxílico de la fórmula (7), preferentemente la fórmula (7a). La reacción puede llevarse a cabo con o sin disolventes. En esta etapa, puede usarse del mismo modo una base apropiada.



(7')

en la que R^1 es hidrógeno, alquilo C1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferentemente metilo;

Una forma activada del derivado ácido carboxílico de la fórmula 7, preferentemente de la fórmula (7a), que se indica en el esquema de reacción de la Etapa 8 anterior por tener cualquier grupo saliente LG en el grupo -C(=O)LG, abarca a) los análogos de la fórmula (7) o (7a), respectivamente, en el que el OH del grupo COOH se reemplaza por un grupo saliente tal como halógeno; b) los anhidratos de los compuestos de fórmula (7) o (7a), respectivamente; o c) los compuestos de fórmula (7) o (7a), respectivamente en presencia de un reactivo de acoplamiento cuya presencia activa el compuesto de fórmula (7) o (7a), respectivamente, en el sentido de la presente invención, tal como diciclohexilcarbodiimida o 1-hidroxibenzotriazol. La persona con experiencia tiene conocimiento de la preparación de grupos salientes apropiados de los anhidratos de un ácido carboxílico o los reactivos de acoplamiento apropiados para las reacciones con ácido/amina y la preparación de dichos compuestos. Los grupos salientes apropiados son haluros de ácido carboxílico tales como los cloruros o los fluoruros de ácido carboxílico.

Los haluros de ácido carboxílico cíclicos, como se representa entre otros mediante la estructura general (7'), pueden prepararse simplemente mediante la reacción de un ácido carboxílico heterocíclico del compuesto (7) con los reactivos de halogenación tales como cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, cloruro de fosforilo, cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo, etc. (Houben-Weyl (1952) vol. VIII, p.463 ff.).

Los derivados de amina de la fórmula (7) y sus sales se conocen en la técnica, se encuentran disponibles en el mercado o pueden prepararse de una manera conocida (véase, p. ej., el documento WO 2010/051926).

La síntesis de las carboxamidas representadas por la fórmula (II), preferentemente (II'), más preferentemente (IIa), puede, sin embargo, llevarse a cabo también con el uso de los reactivos de acoplamiento tales como diciclohexilcarbodiimida y aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (König y col. Chem. Ber. (1970), 788-798). También es posible usar reactivos de acoplamiento tales como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 1,1'-carbonil-1H-imidazol y compuestos similares.

Los reactivos de acoplamiento que se usan para llevar a cabo el procedimiento de síntesis son todos aquellos que sean apropiados para la preparación de una unión éster o amida (remitirse, por ej., a Bodansky y col., Peptide Synthesis, 2nd ed., Wiley & Sons, Nueva York, 1976; Gross, Meienhofer, The Peptide: Analysis, Synthesis, Biology (Academic Press, Nueva York, 1979).

Además, los anhídridos mixtos también pueden usarse para la síntesis de (II), preferentemente (II'), más preferentemente (IIa) (véase, p. ej., Anderson y col., J. Am. Chem. Soc (1967), 5012-5017). En este procedimiento es posible usar varios cloroformiatos, tales como, por ejemplo, cloroformiato de isotubilo, cloroformiato de isopropilo. De manera similar, el cloruro de dietilacetilo, cloruro de trimetilacetilo y lo similar pueden usarse para esto.

En general, la Etapa 8 puede llevarse a cabo de manera opcional/si es apropiado, en presencia de un diluyente/disolvente apropiados y, opcionalmente/si es apropiado, en presencia de un auxiliar de reacción alcalina apropiado.

El procedimiento de acuerdo con la invención puede realizarse en presencia de un diluyente/disolvente. Los diluyentes útiles para este fin incluyen todos los disolventes orgánicos inertes, preferentemente hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, por ejemplo éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexeno, benceno, tolueno, xileno o decalina; hidrocarburos halogenados, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano; éteres tales como éster dietílico, éter diisopropílico, éter t-butílico de metilo, éter t-amílico de metilo, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; cetonas tales como acetona, butanona, isobutil cetona de metilo o ciclohexanona; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o i-butironitrilo o benzonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o hexametilfosforamida, más preferentemente se usan clorobenceno y tolueno.

Los diluyentes preferidos son hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, por ejemplo, éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; y los hidrocarburos halogenados, por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano; p. ej., tolueno o clorobenceno.

El disolvente que puede usarse es cualquier disolvente que no afecte en forma adversa la reacción, tal como por ejemplo, agua. Son adecuados los hidrocarburos aromáticos tales como benceno o tolueno; los hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo o tetraclorometano, éteres cíclicos o de cadena abierta tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano; ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo; cetonas tales como, por ejemplo, acetona, metil isobutil cetona y ciclohexanona; amidas tales como dimetilformamida y dimetilacetamida; nitrilos tales como acetonitrilo; y otros disolventes inertes tales como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona; los disolventes pueden usarse solos o en combinación de dos o más.

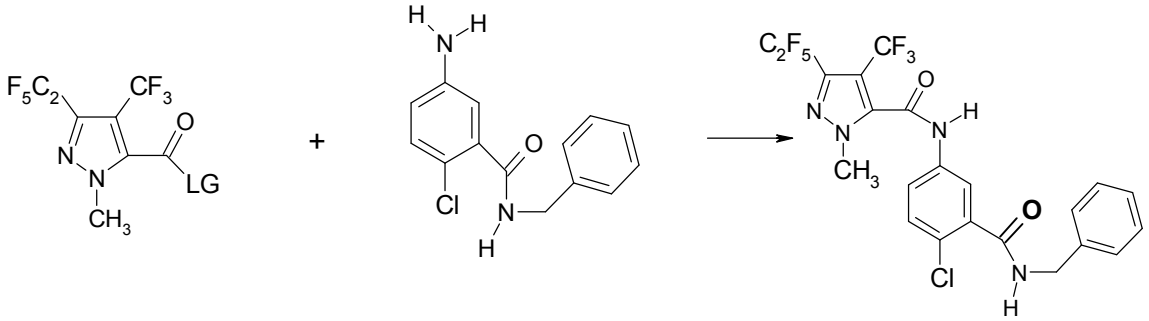
La base (auxiliar de reacción alcalina) usada puede ser un receptor ácido tal como una base orgánica tal como trietilamina, etildiisopropilamina, tri-n-butilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina; además, las siguientes bases pueden, por ejemplo, usarse: hidróxidos de metales alcalinos tales como, por ejemplo, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos tales como hidróxido de carbonato de sodio y carbonato de potasio; fosfatos tales como hidrógeno de carbonato de dipotasio y fosfato de disodio; hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio; alcoholatos de metales alcalinos, tales como metanolato de sodio y etanolato de sodio. Estas bases pueden usarse en proporciones de desde 0,01 hasta 5,0 equivalentes en moles en base a (8) y (7'). Además, también puede usarse cianuro de plata (I) como base y activador (véase, p. ej., el Journal of Organic Chemistry. 1992, *57*, 4394-4400; Journal of Medicina Chemistry 1992, *35*, 3905-3918; Journal of Organic Chemistry 2003, *68*, 1843-1851).

Sin embargo, en una realización preferida de la presente invención, la etapa 8 se lleva a cabo en ausencia de un aceptor de ácido y el grupo saliente es Cl o F, más preferentemente Cl.

En el contexto de la invención, "en ausencia de un aceptor de ácido" significa en ausencia de un aceptor de ácido distinto que el reactivo amina (8) o, en otras palabras, "en ausencia de un aceptor de ácido adicional donde "adicional" significa además del derivado amina de la fórmula (8) (o su sal (8') que es parte de la reacción). Un "aceptor de ácido adicional" en el sentido de la presente invención puede ser una base además del compuesto amina de acuerdo con la invención o compuestos que reduzcan la potencia de un ácido formado tal como las sales, p. ej., cianuro de plata (AgCN), que son capaces de transformar los ácidos fuertes que se forman durante la reacción (el anión del grupo saliente más el catión de hidrógeno) en sales insolubles y ácidos débiles (p. ej., el HCl formado (si el grupo saliente es cloro) reacciona con AgCN en AgCl insoluble y HCN base débil).

De manera sorprendente, las carboxamidas de la fórmula (II) pueden prepararse en ausencia de un aceptor de ácido con buenos rendimientos en alta pureza y selectividad. Una ventaja adicional del procedimiento de acuerdo con la invención es que el procesamiento es más simple, ya que no se necesita un aceptor de ácidos. Esto produce menos o ningún desperdicio de agua, un procedimiento de purificación más fácil sin aislamiento previo mediante la incorporación de un alcohol alifático en el mismo recipiente de reacción, y el procedimiento puede correrse en una concentración más alta. El producto resultante se ha obtenido con una pureza sorprendente superior al 90 % o incluso cercana al 100 %, y con menos reactivo y esfuerzo, mientras que las condiciones previas en presencia de un aceptor de ácidos generalmente conduce a una pureza cercana o inferior al 90 %. El procedimiento de acuerdo con la invención se torna más viable económicamente.

De este modo, una realización preferida se refiere a una reacción para la producción de los compuestos de fórmula (IIa)



(7a') (8a) (o su sal (8a') (IIa)

en las que el grupo saliente LG se refiere a F, Cl, Br o I, preferentemente F o Cl, y en ausencia de un aceptor ácido además del compuesto (8a).

La temperatura de la reacción apropiada está comprendida en el intervalo desde -20 ºC hasta el punto de ebullición del disolvente particular. En general, la temperatura de la reacción está comprendida entre 70 ºC y 150 ºC,

preferentemente entre 80 ºC y 140 ºC, p. ej., 100 ºC o alrededor de 100 ºC tal como 80 ºC a 130 ºC o 80 ºC a 120 ºC.

El tiempo de reacción es entre 1 min y 96 h dependiendo de la elección del volumen, los reactivos, los disolventes y la temperatura de la reacción.

Para el procedimiento de la Etapa 8, generalmente entre 0,8 y 1,5 mol, preferentemente 0,8 a 1,4 mol, 0,9 a 1,4 mol, cantidades equimolares o 1 a 1,2 mol del derivado amina de la fórmula (8) o su sal, preferentemente (8a) o (8a'), se usan por mol de los derivados pirazol-carboxamida (7').

Una realización preferida se refiere a una reacción de un compuesto (8a) o su sal (8a'), respectivamente, con el compuesto (7'), donde X es Cl y donde la proporción del compuesto (8a) (o su sal (8a')) y (7') donde X es Cl está comprendida entre 1:1 o 1:1.3, preferentemente entre 1:1 y 1:2 tal como entre 1:1 y 1:1 o incluso 1:1.

Dependiendo de la elección del volumen, de los reactivos, los disolventes y la temperatura de la reacción, el tiempo de la reacción puede variar entre un minuto y 96 h. Normalmente, el tiempo de la reacción es de hasta 15 horas, pero la reacción también puede terminarse incluso antes en el caso de la conversión completa. Se da preferencia a los tiempos de reacción de 5-10 horas.

La etapa de la reacción 8 en general se realiza a presión estándar. Sin embargo, es posible trabajar a presión elevada o reducida - generalmente entre 10kPa (0,1 bares) y 1000 kPa (10 bares). Se prefiere trabajar a presión reducida para retirar el HCl del volumen de reacción.

La etapa de la reacción 8 puede en general realizarse bajo atmósfera. Sin embargo, se prefiere llevar a cabo el procedimiento bajo gas protector tal como argón o nitrógeno.

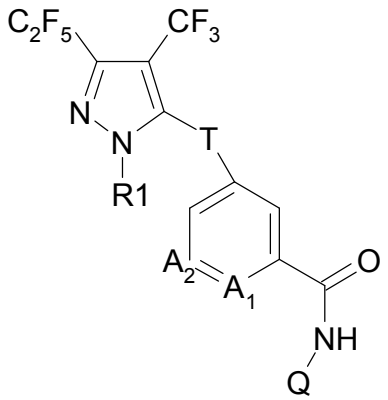
Más aún, la persona con experiencia comprenderá que también es posible reaccionar un compuestos de fórmula (7') con un compuesto de fórmula (8*), en la que la fracción -C(=O)-NH-Q de los compuestos de fórmula (8) se reemplaza mediante una fracción C(=O)-OH o C(=O)-PG en un compuesto de fórmula (8*), en la que PG se refiere a un grupo protector de un grupo carboxílico (p. ej., un éster metílico, es decir, PG representa -O-metilo). La desprotección de la fracción carboxílica del compuesto resultante (II*) de una reacción con un compuesto (8*) y/o la activación de la fracción carboxílica y/o el acoplamiento con una amina para llegar a un compuesto de fórmula (II) son muy conocidos para una persona con experiencia. Los compuestos de la estructura general (II*) pueden sintetizarse mediante la reacción de una amina de la estructura general (7) con derivados de ácido carboxílico activados de la estructura general (8*). En conexión con esto, las mismas condiciones aplican para la elección del disolvente, las condiciones de reacción, el tiempo de la reacción y los reactivos que para la síntesis de (II), descrita anteriormente.

Etapa 7

Los compuestos de la estructura general (8) pueden sintetizarse mediante la reacción de una amina de la estructura general (10) con derivados de ácido carboxílico activados de la estructura general (9). En conexión con esto, las mismas condiciones aplican para la elección del disolvente, las condiciones de reacción, el tiempo de la reacción y los reactivos que para la síntesis de (II), preferentemente (II'), más preferentemente (IIa), descritas anteriormente en la etapa 8.

Compuestos de la Fórmula (III)

La presente invención se refiere también a un procedimiento para producir un compuesto insecticida de fórmula (III) o (III').



(III)

en la cual

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado,

preferentemente metilo; y

A_1 es C-R^2;

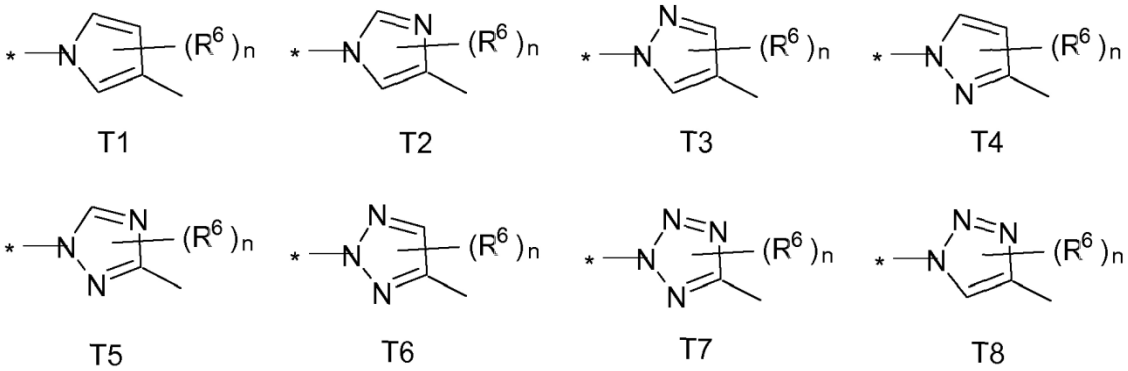
R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2, alquilo C_1-C_6 opcionalmente halogenado, alcoxi C_1-C_4 opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado, alquilsulfinilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado o *N*-ciclopropilaminocarbonilo (-C(=O)-NH-ciclopropilo) ; preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2, metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorofluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, pentafluoroetoxi, metilsulfonilo, metilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinilo o *N*-ciclopropilaminocarbonilo, más preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, o pentafluoroetoxi, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, lo más preferentemente cloro; y

A_2 es C-R^3 o nitrógeno;

R^3 es hidrógeno, metilo, flúor o cloro, preferentemente hidrógeno; y

Q es hidrógeno, ciano, hidroxi, formilo o una de las agrupaciones alquilo C_1-C_6, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_9, heterocicloalquilo C_3-C_9, alcoxi C_1-C_4, alquilcicloalquilo C_4-C_{15}, cicloalquilalquilo C_4-C_{15}, hidroxialquilo C_1-C_6, aril C_6-aril-alquilo C_1-C_3, heteroaril C_5-C_6- alquilo C_1-C_3, aminoalquilo C_1-C_4, aminocarbonil alquilo-C_1-C_4 o alquil C_1-C_4-amino alquilo C_1-C_4, los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco, preferentemente con uno o dos, más preferentemente con uno, sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en hidroxi, nitro, amino, halógeno, alcoxi C_1-C_3, ciano, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo C_1-C_4, alquilcarbamoilo C_1-C_4, cicloalquilcarbamoilo C_4-C_6 y en opcionalmente de manera independiente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fenilo sustituido con halógeno, ciano, nitro, hidroxicarbonilo, alquilcarbamoilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2 y alcoxi C_1-C_2; preferentemente Q es cicloalquilo C_3-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6 el cual está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, yodo, ciano e hidroxi, o aril C_6-alquilo C_1-C_3; más preferentemente ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo o bencilo (-CH_2-C_6H_5);

T representa uno de los heteroaromáticos de 5 miembros T1-T8 enumerados a continuación, en los que la unión al grupo principal pirazol está marcada con un asterisco *,

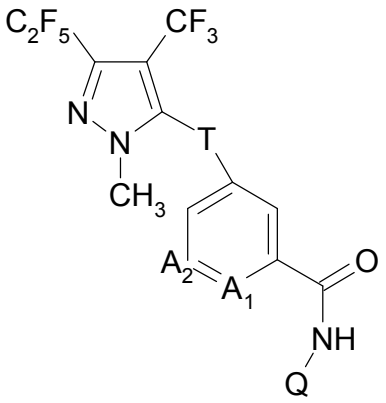


en las que

R^6 uno independiente de otro representa halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6, alquilcarbonilo C_1-C_6, alquilsulfanilo C_1-C_6, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6 sustituidos en forma opcional, y

n representa los valores 0-2, preferentemente 0, siempre que n sea 0 o 1 en T5, T6 y T8, y siempre que n sea 0 en T7;

preferentemente, un compuesto de fórmula (III) es un compuesto de fórmula (III'):

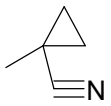


(III')

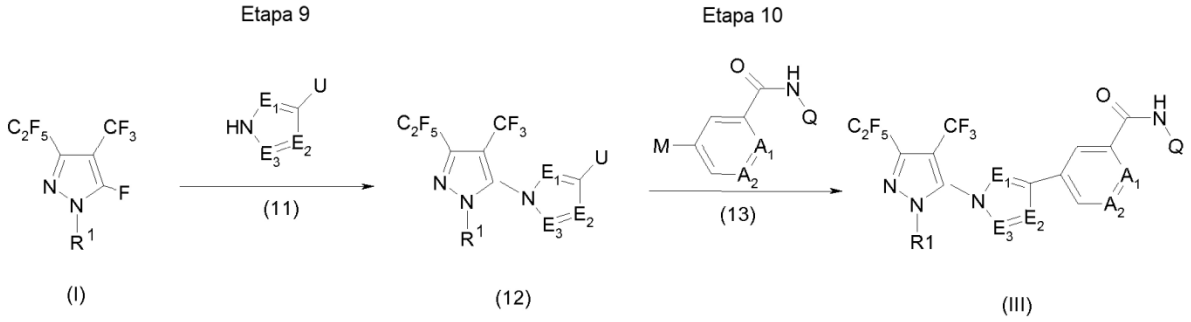
en la que A_1 y A_2 y T y Q tienen los significados descritos más arriba para un compuesto de fórmula (III).

Para brindar claridad, si n en cualquier fórmula descrita en el presente documento es 0 (cero), los átoms de carbono en el anillo con una valencia libre se sustituyen entonces por hidrógeno.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula (III) es el compuesto (IIIa) definido por los siguientes sustituyentes

R^1	**T**	**n**	**R^6**	**A^1**	**A^2**	**Q**
CH_3	T3	0	-	C-Cl	C-H	1-cianociclopropilo 

El procedimiento nuevo e inventivo para preparar un compuesto de fórmula (III), preferentemente (III'), más preferentemente (IIIa), se caracteriza por las etapas 1 a 4 descritas en los párrafos 0 a 0, opcionalmente mediante la Etapa 9 y la Etapa 10:



Los radicales A_1, A_2, R^1 y Q tienen los significados descritos para el compuesto (III). Preferentemente, R^1 es metilo. Los ciclos de cinco miembros de E_1-E_3, carbono y nitrógeno representan los heterociclos de 5 miembros definidos en T. U representa bromo, yodo o triflato si M representa un ácido borónico, éster borónico o trifluoroboronato. U representa un ácido borónico, éster borónico o trifluoroboronato si M representa bromo, yodo o triflato;

Etapa 9

Los compuestos de la estructura general (12) pueden prepararse mediante los procedimientos conocidos de la bibliografía mediante, p. ej., la sustitución nucleofílica de F en el anillo aromático (WO2007-107470; Sakya y col., Tetrahedron Letters 2003, 44, 7629-7632) a partir de los materiales de partida apropiados (I), preferentemente (Ia), y (11).

Etapa 10

Los compuestos de fórmula (III) o (III'), preferentemente el compuesto (IIIa), pueden prepararse mediante la utilización de reacciones catalizadas con paladio con los pares de reacción (12) y (13) (véase, p. ej., los documentos WO

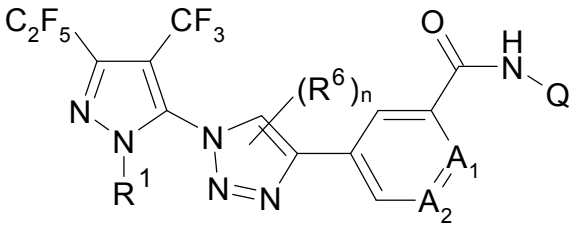
2005/040110 o WO 2009/089508). Los compuestos de la estructura general (13) se encuentran disponibles en el mercado o bien pueden prepararse mediante procedimientos conocidos por una persona con experiencia en la materia.

Más aún, la persona con experiencia tiene conocimiento de que alternativamente es posible reaccionar un compuestos de fórmula (12') con un compuesto de fórmula (13*), donde la fracción -C(=O)-NH-Q de los compuestos de fórmula (13) se reemplaza mediante una fracción C(=O)-OH o C(=O)-PG en un compuesto de fórmula (13*), donde PG se refiere a un grupo protector de un grupo carboxílico (p. ej., un éster alquílico tal como un éster metílico, es decir, PG representa -O-metilo). La desprotección de la fracción carboxílica del compuesto resultante (III*) de una reacción con un compuesto (13*) y/o la activación de la fracción carboxílica y/o el acoplamiento con una amina para llegar a un compuesto de fórmula (III) son muy conocidos para una persona con experiencia.

En suma, los compuestos de la estructura general (III) pueden sintetizarse mediante la reacción de una amina de la estructura general (10) con derivados de ácido carboxílico activados de la estructura general (III*). En conexión con esto, las mismas condiciones aplican para la elección del disolvente, las condiciones de reacción, el tiempo de la reacción y los reactivos que para la síntesis de (II), descrita anteriormente en la etapa 8.

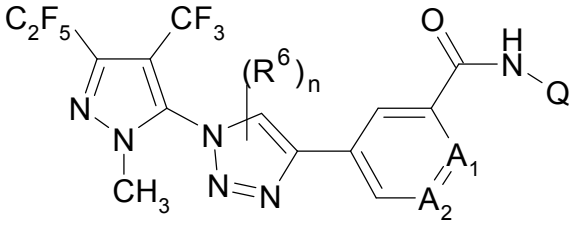
Compuestos de la Fórmula (III'')

En otra realización preferida, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (III"), preferentemente de fórmula (III'''), p. ej., conocido a partir del documento WO 2012/107434.



(III'')

en la que R^1, R^6, n, A_1, A_2, y Q son como se definen para el compuesto (III), preferentemente; preferentemente, un compuesto de fórmula (III") es un compuesto de fórmula (III'''):



(III''')

en la que R^6, n, A_1, A_2 y Q son como se definen para un compuesto de fórmula (III), preferentemente, donde n es 0.

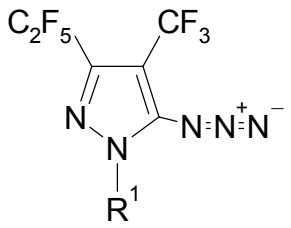
En una realización preferida, el compuesto de fórmula (III) es el compuesto (IIIb) definido por los siguientes sustituyentes

n	R^6	A^1	A^2	Q
0	-	C-Cl	C-H	1-cianociclopropilo

El procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (III"), preferentemente (III'''), más preferentemente (IIIb), se caracteriza por las etapas 1 a 4 descritas en los párrafos 0 a 0, opcionalmente mediante la Etapa 9 y la Etapa 10 posteriores como se describe en los párrafos 0 a 0 u opcionalmente, mediante la Etapa 8 posteriores. Las Etapas 11 y 12 se conocen en la técnica (véase, p. ej., el documento WO 2012/107434).

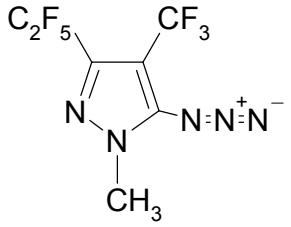
Etapa 11

En la etapa 11, un compuesto de fórmula (I), preferentemente de fórmula (Ia), puede transformarse en su análogo azido de fórmula (14) o (14a), respectivamente.



(14),

en la que R^1 es hidrógeno, alquilo C1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferentemente metilo, preferentemente, un compuesto de fórmula (14) es el compuesto (14a)



(14a),

mediante la reacción del compuesto (I), preferentemente el compuesto (Ia), con un donante azida tal como una azida de metal alcalino (p. ej., NaN_3).

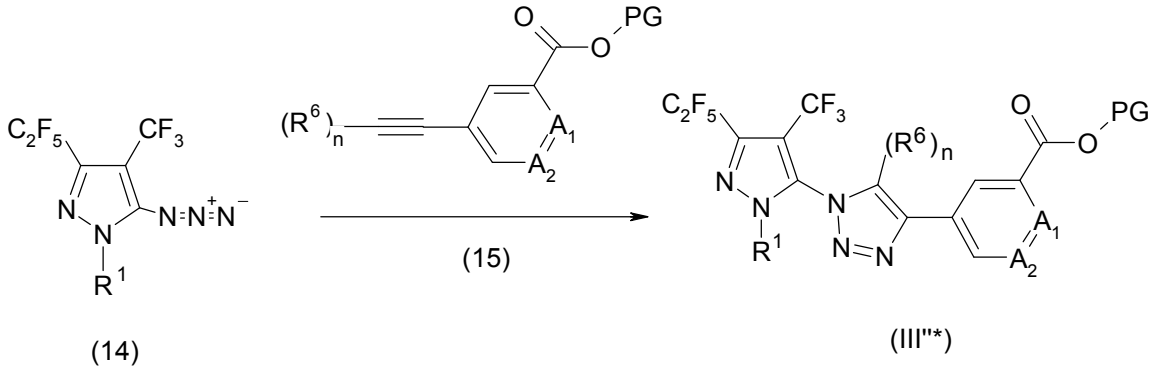
Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano (THF) acetato de etilo (EtOAc), acetona, dimetilformamida (DMF), acetonitrilo o dimetil sulfóxido (DMSO). Un disolvente preferido es DMSO.

Normalmente, la temperatura de la reacción está comprendida entre 0 ºC y 60 ºC, preferentemente entre 10 ºC y 30 ºC, más preferentemente entre 20 ºC y 30 ºC.

El tiempo de la reacción puede, entre otros, depender del volumen de reacción y usualmente es entre 0,5 h y 30 h.

Etapa 12

En una etapa 12, un intermedio de fórmula (14), preferentemente de fórmula (14a), se hace reaccionar con un intermedio de fórmula (15) para dar un intermedio de fórmula (III"*) o preferentemente un compuesto de fórmula (III"'*) en la que R^1 es metilo, respectivamente.



en la que R^1, R^6, A_1, y A_2 como se define para el compuesto (III), n es 0 o 1 y PG es cualquier grupo protector del grupo carboxílico tal como alquilo C_1-C_6 (p. ej., metilo). Preferentemente, R^1 en un compuesto de fórmula (III") es metilo (compuesto de fórmula (III"'*)). Más preferentemente, R^1 en la fórmula (III''*) es metilo y n en la fórmula (III''*) es 0.

Los compuestos de fórmula (15) se encuentran disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica.

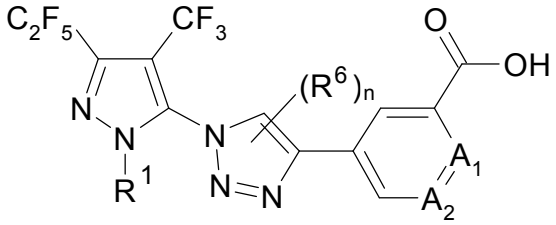
Normalmente, el disolvente para la reacción de la Etapa 12 es un disolvente prótico polar tal como agua, ácido fórmico, n-butanol, isopropanol, nitrometano, etanol, metanol, ácido acético o combinaciones de los anteriores. Preferentemente, el disolvente es n-butanol, isopropanol, etanol, agua o combinaciones de los anteriores.

La reacción se lleva a cabo en presencia de cobre o un catalizador de cobre tal como sulfato de cobre o yoduro de cobre (I), opcionalmente en presencia de una base tal como N-etildiisopropilamina. Sin embargo, también son apropiadas otras bases orgánicas. En el caso de un catalizador de Cu(II), puede usarse un agente reductor tal como ascorbato de sodio. En el caso del catalizador de Cu(0), tal como una sal de amina, puede usarse un agente oxidante (véase, p. ej., Angewandte Chemie, International Edition (2009), 48(27), 4900-4908 y las referencias citadas, Lutz., Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 2182 - 2184 y las referencias citadas, y Bock y col., Eur. J. Org. Chem.(2006), 51-68 y las referencias citadas).

Comenzando con un compuesto de fórmula (III''*), los compuestos de fórmula (III), (III'), (III''), (III'''), (IIIb), (III''''), (IV) o (IV') pueden prepararse fácilmente de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica (véase, p. ej., WO 2012/107434).

Etapa 13

El compuesto de fórmula (III"") puede prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (III"*) en la que O-PG es alcoxi C_1-C_6 por medio de hidrólisis. Por ejemplo, en el caso en el que -O-PG sea metoxi o etoxi, la hidrólisis puede realizarse con agua y una base, tal como hidróxido de amonio o hidróxido de litio, en ausencia o en presencia de un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o metanol. En el caso en el que R sea, por ejemplo, *terc*-butoxi, la hidrólisis se realiza en presencia de ácido, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de desde -120 ºC hasta 130 ºC, preferentemente desde -100 ºC hasta 100 ºC.



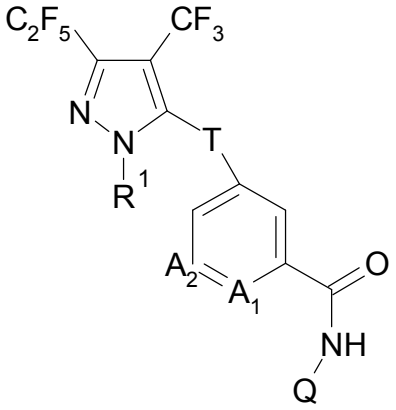
(III'''')

en la que R^1, R^6, n, A_1, y A_2 son como se definen para el compuesto (III), preferentemente, R^1 es metilo y n es 0.

Los compuestos de la estructura general (III) pueden sintetizarse mediante la reacción de una amina de la estructura general (10) con derivados de ácido carboxílico activados de la estructura general (III""). En conexión con esto, las mismas condiciones aplican para la elección del disolvente, las condiciones de reacción, el tiempo de la reacción y los reactivos que para la síntesis de (II) descrita anteriormente en la etapa 8.

Compuestos de la Fórmula (IV)

Un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (IV), preferentemente de fórmula (IV'):



(IV)

en la cual

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferentemente metilo; y

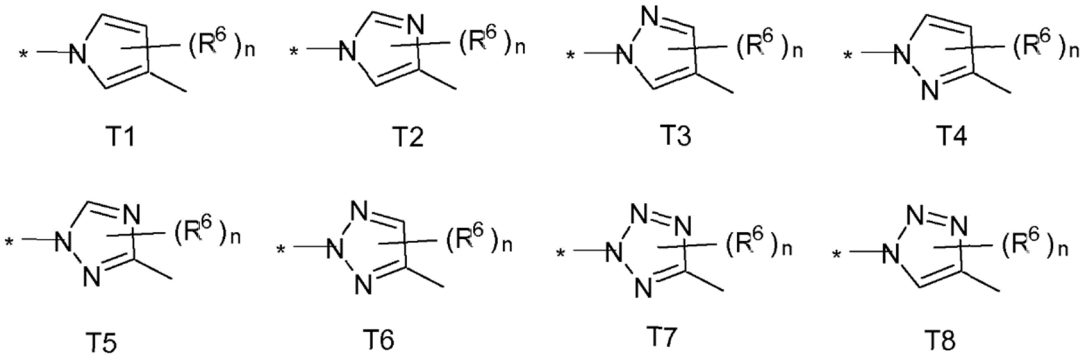
A_1 es C-R^2; y

R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2, alquilo C_1-C_6 opcionalmente halogenado, alcoxi C_1-C_4 opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado, alquilsulfinilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado o *N*-ciclopropilaminocarbonilo (-C(=O)-NH-ciclopropilo) ; preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2, metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorofluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, pentafluoroetoxi, metilsulfonilo, metilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinilo o *N*-ciclopropilaminocarbonilo, más preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi o pentafluoroetoxi, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, lo más preferentemente cloro; y

A_2 es C-R^3 o nitrógeno; y

R^3 es hidrógeno, metilo, flúor o cloro, preferentemente hidrógeno; y

T representa uno de los heteroaromáticos de 5 miembros T1-T9 enumerados a continuación, en el que la unión al grupo principal pirazol está marcada con un asterisco *,



;

o

*-C(=O)-NH-

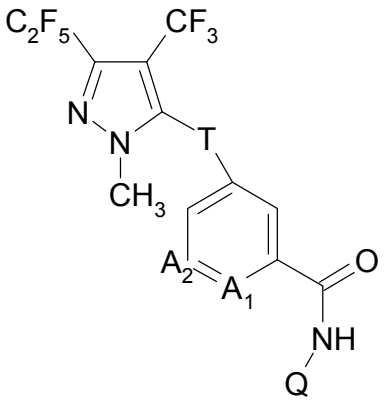
T9; y

R^6 uno independiente de otro representa halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6, alquilcarbonilo C_1-C_6, alquilsulfanilo C_1-C_6, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6 sustituidos en forma opcional, y

n representa los valores 0-2, preferentemente 0, siempre que n sea 0 o 1 en T5, T6 y T8, y siempre que n sea 0 en T7.

Q es hidrógeno, ciano, hidroxi, formilo o una de las agrupaciones alquilo C_1-C_6, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_9, heterocicloalquilo C_3-C_9, alcoxi C_1-C_4, alquilcicloalquilo C_4-C_{15}, cicloalquilalquilo C_4-C_{15}, hidroxialquilo C_1-C_6, aril C_6-aril-alquilo C_1-C_3, heteroaril C_5-C_6- alquilo C_1-C_3, aminoalquilo C_1-C_4, aminocarbonil alquilo-C_1-C_4 o alquil C_1-C_4-amino alquilo C_1-C_4, los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco, preferentemente con uno o dos, más preferentemente con uno, sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en hidroxi, nitro, amino, halógeno, alcoxi C_1-C_3, ciano, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonioo C_1-C_4, alquilcarbamoilo C_1-C_4, cicloalquilcarbamoilo C_4-C_6 y en opcionalmente de manera independiente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fenilo sustituido con halógeno, ciano, nitro, hidroxicarbonilo, alquilcarbamoilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2 y alcoxi C_1-C_2; preferentemente Q es cicloalquilo C_3-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6 el cual está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, yodo, ciano e hidroxi, o aril C_6-alquilo C_1-C_3; más preferentemente ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo o bencilo (-CH_2-C_6H_5);

preferentemente, un compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (IV):

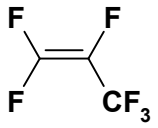


(IV')

en la que T, A_1, A_2 y Q son como se han definido para un compuesto de fórmula (IV), preferentemente en la que T se selecciona de T3, T8 o T9.

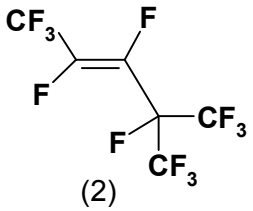
que comprende las etapas de

- hacer reaccionar en una primera etapa el hexafluoropropeno (1)



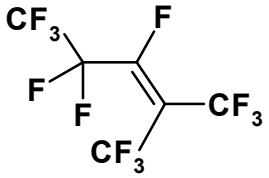
(1)

en presencia de un catalizador para formar su dímero perfluoro-4-metil-2-penteno (2)



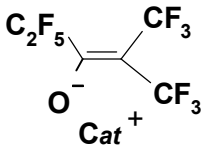
(2) ;

- isomerización de(2) en una segunda etapa para obtener el perfluoro-2-metil-2-penteno (3)



(3) ;

- hacer reaccionar en una tercera etapa (3) con agua y una base hasta obtener el intermedio (4),



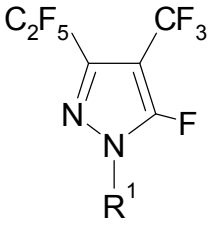
(4)

en la que Cat^+ se refiere a un ion orgánico con carga positiva, un catión de metal alcalino o un catión de metal alcalino térreo;

- hacer reaccionar en una cuarta etapa el compuesto de fórmula (4) con una hidrazina de fórmula (5)

R^1-NH-NH_2 (5),

en la que
R^1 es alquilo C1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferentemente metilo para preparar el compuesto de fórmula (I).



(I).

Una realización preferida se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (IV) en el que R^1 - en todas las fórmulas divulgadas en el presente documento en el que R^1 está presente - representa metilo.

Otra realización preferida se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (IV) en el que n - en todas las fórmulas divulgadas en el presente documento en el que n está presente - representa 0.

Otra realización preferida se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (IV) en el que A_1 - en todas las fórmulas divulgadas en el presente documento en el que A_1 está presente - representa C-R^2, en el que R^2 representa hidrógeno, flúor, cloro o bromo, lo más preferentemente en el que R^2 representa cloro.

Otra realización preferida se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (IV) en el que A_2 - en todas las fórmulas divulgadas en el presente documento en el que A_2 está presente - representa C-R^3, en el que R^3 representa hidrógeno.

Otra realización preferida se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (IV) en el que T - en la fórmula (IV) y todas las fórmulas adicionales divulgadas en el presente documento en el que T está presente - representa T3, T8 o T9.

Otra realización preferida se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto IV en el que Q - en todas las fórmulas divulgadas en el presente documento en el que Q está presente - representa opcionalmente cicloalquilo C_3-C_6 sustituido con ciano o aril C_6-alquilo C_1-C3 incluso de manera más preferida Q representa opcionalmente cicloalquilo C_3 sustituido con ciano o bencilo, incluso e forma más preferida, Q representa ciclopropilo sustituido con ciano (p. ej., 1-ciano-ciclopropilo) o bencilo.

Otra realización preferida se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (IV) en el que R^1 - en todas las fórmulas divulgadas en el presente documento en el que R^1 está presente - representa metilo y n - en todas las fórmulas divulgadas en el presente documento en el que n está presente - representa 0 y A_1 - en todas las fórmulas divulgadas en el presente documento en el que A_1 está presente - representa C-Cl y A_2 - en todas las fórmulas divulgadas en el presente documento en el que A_2 está presente - representa C-H y donde T - en la fórmula (IV) y todas las fórmulas adicionales divulgadas en el presente documento en el que T está presente - representa T3, T8 o T9, y Q en todas las fórmulas divulgadas en el presente documento en el que Q está presente representa opcionalmente cicloalquilo C_3-C_6 sustituido con ciano o aril C_6-alquilo C_1-C_3.

Otra realización preferida se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto IV en el que R^1 - en todas las fórmulas divulgadas en el presente documento en el que R^1 está presente - representa metilo y T - en todas las fórmulas divulgadas en el presente documento en el que T está presente - representa T3, T8 o T9 y n - en todas las fórmulas divulgadas en el presente documento en el que n está presente - representa 0 y A_1 - en todas las fórmulas divulgadas en el presente documento en el que A_1 está presente - representa C-Cl y A_2 - en todas las fórmulas adicionales divulgadas en el presente documento en el que A_2 está presente - representa C-H, y Q en todas las fórmulas divulgadas en el presente documento en el que Q está presente representa ciclopropilo sustituido con ciano (p. ej., 1-ciano-ciclopropilo) o bencilo.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto (II) que comprende las etapas 1 a 4 como se describe en los párrafos 0 a 0.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (IV), en el que un compuesto de fórmula (IV) es el compuesto (IIa) que comprende las etapas 1 a 4 como se describe en los párrafos 0 a 0.

En una forma de realización preferida, el procedimiento para la preparación del compuesto (IV) en el que un compuesto de fórmula (IV) es el compuesto (IIa) comprende las etapas 1 a 4 como se describe en los párrafos 0 a 0 y las etapas

5 y 6 como se describe en los párrafos 0 a 0.

En otra forma de realización preferida, el procedimiento para la preparación del compuesto (IV) en el que un compuesto de fórmula (IV) es el compuesto (IIa) comprende las etapas 1 a 4 como se describe en los párrafos 0 a 0 y las etapas 5 y 6 como se describe en los párrafos 0 a 0 y la etapa 8 como se describe en los párrafos 0 a 0.

En otra forma de realización preferida, el procedimiento para la preparación del compuesto (IV) en el que un compuesto de fórmula (IV) es el compuesto (IIa) comprende las etapas 1 a 4 como se describe en los párrafos 0 a 0 y las etapas 5 y 6 como se describe en los párrafos 0 a 0 y la etapa 8 como se describe en los párrafos 0 a 0, en los que la reacción de la Etapa 8 se lleva a cabo en ausencia de un aceptor de ácidos..

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto (III) que comprende las etapas 1 a 4 como se describe en los párrafos 0 a 0.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (IV), en el que un compuesto de fórmula (IV) es el compuesto (IIIa) que comprende las etapas 1 a 4 como se describe en los párrafos 0 a 0.

En una forma de realización preferida, el procedimiento para la preparación del compuesto (IV) en el que un compuesto de fórmula (IV) es el compuesto (IIIa) comprende las etapas 1 a 4 como se describe en los párrafos 0 a 0 y las etapas 9 y 10 como se describe en los párrafos 0 a 0.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto (III") que comprende las etapas 1 a 4 como se describe en los párrafos 0 a 0.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación del compuesto (IV), en el que un compuesto de fórmula (IV) es el compuesto (IIIb) que comprende las etapas 1 a 4 como se describe en los párrafos 0 a 0.

En una forma de realización preferida, el procedimiento para la preparación del compuesto (IV) en el que un compuesto de fórmula (IV) es el compuesto (IIIb) comprende las etapas 1 a 4 como se describe en los párrafos 0 a 0 y las etapas 9 y 10 como se describe en los párrafos 0 a 0.

En una forma de realización preferida, el procedimiento para la preparación del compuesto (IV) en el que un compuesto de fórmula (IV) es el compuesto (IIIb) comprende las etapas 1 a 4 como se describe en los párrafos 0 a 0 y las etapas 11 y 12 como se describe en los párrafos 0 a 0.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (6), preferentemente de fórmula (6a), que comprende las etapas 1 a 4 como se describe en los párrafos 0 a 0.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (6), preferentemente de fórmula (6a), que comprende las etapas 1 a 4 como se describe en los párrafos 0 a 0 y en las etapas 5 y 6 como se describe en los párrafos 0 a 0.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (7), preferentemente de fórmula (7a), que comprende las etapas 1 a 4 como se describe en los párrafos 0 a 0.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (7), preferentemente de fórmula (7a), que comprende las etapas 1 a 4 como se describe en los párrafos 0 a 0 y en las etapas 5 y 6 como se describe en los párrafos 0 a 0.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de un compuesto (I), (II), (III) o (IV), en el que la Etapa 3 y la Etapa 4 se llevan a cabo en el mismo disolvente, preferentemente acetonitrilo o cloruro de metileno, más preferentemente cloruro de metileno.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de un compuesto (I), (II), (III) o (IV), en el que la Etapa 3 y la Etapa 4 se llevan a cabo como una reacción en un recipiente en el mismo disolvente, preferentemente acetonitrilo o cloruro de metileno, más preferentemente cloruro de metileno.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de un compuesto (I), (II), (III) o (IV), en el que la Etapa 2, la Etapa 3 y la Etapa 4 se llevan a cabo en el mismo disolvente.

La presente invención se refiere también a un procedimiento para la preparación de un compuesto (I), (II), (III) o (IV), en el que la Etapa 2, la Etapa 3 y la Etapa 4 se llevan a cabo como una reacción en un recipiente en el mismo disolvente.

En un aspecto, la presente invención se refiere también al uso de los compuestos de fórmula (1) para preparar un compuesto de fórmula (I), preferentemente de fórmula (Ia).

En un aspecto, la presente invención se refiere también al uso de los compuestos de fórmula (1) para preparar un compuesto de fórmula (II), preferentemente de fórmula (IIa).

Más aún, la presente invención se refiere también al uso de los compuestos de fórmula (1) para preparar un compuesto de fórmula (III), preferentemente de fórmula (III'), más preferentemente de fórmula (IIIa).

Más aún, la presente invención se refiere también al uso de los compuestos de fórmula (1) para preparar un compuesto de fórmula (III"), preferentemente de fórmula (III'"), más preferentemente de fórmula (IIIb).

Más aún, la presente invención se refiere también al uso de los compuestos de fórmula (1) para preparar un compuesto de fórmula (IV), preferentemente de fórmula (IV').

Ejemplo 1 (Etapa 1)

Preparación de perfluoro-2-metil-4-penteno (intermedio (2))

En una suspensión de 5 g de CsF en 100 ml de acetonitrilo (CH_3CN) se introdujeron lentamente 300 g de hexafluoropropeno (HFP) para mantener la temperatura en el reactor por debajo de 30 ºC. Después de la introducción de HFP la mezcla se calentó durante 8 h a 50-55 ºC y se enfrió hasta 10 ºC. La fase inferior se separó y se destiló para producir 260 g de perfluoro-2-metil-4-penteno. Rendimiento 87 % P.e. 50 ºC.

Ejemplo 2 (Etapa 2)

Preparación de perfluoro-2-metil-2-penteno (intermedio (3))

Se calentaron perfluoro-2-metil-4-penteno 210 g y 1 g de CsF anhidro en 300 ml de CH_3CN durante 8 h a 50-55 ºC. La mezcla se enfrió hasta 5-10 ºC y se separaron las fases. La fase inferior, 195 g (93 %) (perfluoro-2-metil-2-penteno puro), se usó sin purificación para la preparación de perfluoro-2-metil-2-penten-)-3-trietilammonio-enolato de acuerdo con el ejemplo 3.

Ejemplo 3 (Etapa 3) preparación del enolato en CH_3CN de acuerdo con Martini y col. (1976)

Preparación del (perfluoro-2-metil-2-penten-(3-trietilamonio-enolato (intermedio (4))

En un matraz de 3 bocas equipado con condensador, termómetro y un embudo de goteo, se colocaron 1300 ml de CH_3CN y perfluoro-2-metil-2-penteno (196 g, 0,65 mol) y después se añadieron 12 g de agua. La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y se añadió Et_3N (164 g, 1,6 mol) a una temperatura que oscilaba desde 0 ºC hasta 5 ºC.

La mezcla se agitó 1 h a 10 ºC. Rendimiento en base a los datos de RMN ^9F contra la referencia: 76-78 %. La solución se usó para la etapa siguiente sin aislamiento.

Ejemplo 4 (etapa 4 comenzando con enolato en CH_2Cl_2)

Preparación del N-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluoro-1H-pirazol (compuesto (Ia)) comenzando con el enolato aislado en CH_2Cl_2

En un matraz de tres bocas equipado con condensador, termómetro y un embudo de goteo se colocaron 100 ml de cloruro de metileno y (perfluoro-2-metil-2-penten-)3-trietilamonio-enolato (25,9 g, 0,065 mol), y después se añadió lentamente una solución al 40 % de N-metilhidrazina en agua (8 g) a esta mezcla a 0 ºC. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h a 5 ºC, finalmente durante 2 h a 20 ºC. La mezcla se lavó con agua (3x50 ml), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró por destilación a presión atmosférica. El producto en bruto se purificó por medio de destilación al vacío. El rendimiento de N-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluoro-1*H*-pirazol fue 15,8 g. (rendimiento: 85 % en base al perfluoro-2-metil-2-penteno) punto de ebullición 62-65 ºC a 17 hPa (mbares)).

RMN ^{19}F δ: 53,7 (3F), 83,9 (3F), 112,1 (2F), 125,1 (1F) ppm.

Ejemplo 5 (Etapa 3 + Etapa 4, reacción en un recipiente)

Preparación del N-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluoro-1H-pirazol (compuesto (Ia)) comenzando con el perfluoro-2-metil-2-penteno aislado en CH_2Cl_2

En un matraz de 3 bocas equipado con condensador, termómetro y un embudo de goteo, se colocaron 1300 ml de cloruro de metileno y perfluoro-2-metil-2-penteno (196 g, 0,65 mol) y después se añadieron 12 g de agua. La mezcla se enfrió hasta 0 ºC y se añadió Et_3N (164 g, 1,6 mol) a una temperatura que oscila desde 0 ºC hasta 5 ºC. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15-30 min y se añadió lentamente una solución al 40 % de N-metilhidrazina en agua (80 g) a esta mezcla a 0 ºC. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h a 5 ºC, finalmente durante 8 h a 20 ºC. La mezcla se lavó con agua (3x150 ml), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró por destilación a presión atmosférica. El producto en bruto se purificó por medio de destilación al vacío. El rendimiento de N-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluoro -1H-pirazol fue de 150 g. (rendimiento: 81 % de perfluoro-2-metil-2-penteno) punto de ebullición 62-65 ºC a 17 hPa (17 mbares)).

RMN ^{19}F δ: 53,7 (3F), 83,9 (3F), 112,1 (2F), 125,1 (1F) ppm.

Ejemplo 6 (Etapa 2 + Etapa 3 + Etapa 4 reacción en un recipiente en CH_3CN)

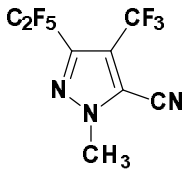
Preparación de N-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluoro -1H-pirazol (compuesto (Ia))

Se calentaron perfluoro-2-metil-4-penteno (196 g. 0,65 mol) y 2 g de CsF anhidro en 1300 ml de CH_3CN durante 8 h a 50-55 ºC. La mezcla se enfrió hasta 10 ºC y después se añadieron 15 g de agua. La mezcla se enfrió hasta 0ºC y se añadió Et_3N (164 g, 1,6 mol) a una temperatura que oscila desde 0 ºC hasta 5 ºC. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15-30 min y se añadió lentamente una solución al 40 % de N-metilhidrazina en agua (80 g) a esta mezcla a 0 ºC. La mezcla de la reacción se agitó durante 1 h a 5 ºC, finalmente durante 12 h a 20 ºC. El disolvente se retiró al vacío (500 mbares) y el producto oleoso se disolvió en 400 ml de MTBE. La solución orgánica se lavó con agua (3x150 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró por destilación a presión atmosférica. El producto en bruto se purificó por medio de destilación al vacío. El rendimiento de N-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluoro -1*H*-pirazol fue 139 g. (74 %) (punto de ebullición 62-65 ºC a 17 hPa (17 mbares)).

RMN ^{19}F δ: 53,7 (3F), 83,9 (3F), 112,1 (2F), 125,1 (1F) ppm.

Ejemplo 7 (Etapa 5)

Preparación de 5-Ciano-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1*H*-pirazol (intermedio (6a))



(6a)

Se suspendieron 28,6 g (0,1 mol) de 5-fluoro-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol (compuesto (Ia)) y 9,7 g (0,15 mol) de cianuro de potasio en 150 ml de acetonitrilo y después se calentaron a reflujo durante 5 h en una atmósfera de gas protector. Después de enfriarse, el precipitado (KCN, KF) se retiró por filtración, y el disolvente se retiró al vacío de 300 mbares para dar un aceite de color pardo (27,8 g, 95 %) que se usó para el paso siguiente sin ninguna purificación.

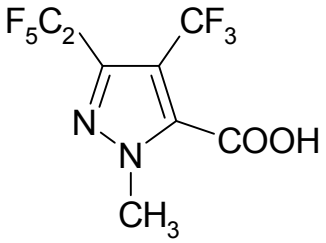
RMN ^1H (400 MHz, d_3-acetonitrilo): δ = 4,11 (s, 3H, CH_3) ppm

RMN ^{19}F (400 MHz, $CDCl_3$): δ = -56,7 (3F), -111,4 (3F), -111,6 (2F) ppm.

GC-MS: Tiempo de retención 2,67 min; masa (m/z): 224 $(M)^+$.

Ejemplo 8 (Etapa 6)

Preparación de ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1*H*-pirazol-5-carboxílico (intermedio (7a))



(7a)

Se calentaron 29,3 g (0,1 M) de 5-ciano-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol (compuesto (6a)) y 110 g de NaOH al 10 % en un baño de aceite a 100 ºC durante 6 h hasta formar una solución clara. Luego de enfriar hasta 5 ºC, la mezcla de reacción se acidificó lentamente hasta un pH 1 mediante la adición de HCl al 37 % para dar unos cristales de color blanco que se retiraron por filtración, se lavaron con 40 ml de agua fría y se secaron, lo que produjo 28 g (7a) de ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol-5-carboxílico) en forma de un sólido blanco con un p.f. de 120-122 ºC.

RMN ^1H (400 MHz, d_3-acetonitrilo): δ = 4,08 (s, 3H, CH_3) ppm

HPLC-MS [a)]: logP = 1,86; masa (m/z): 313,0 $(M+H)^+$.

Ejemplo 9 (Etapa 9)

Preparación de 4-bromo-2'-metil-5-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-1,3'-bipirazol (intermedio (12))

Se suspendieron 2,00 g (6,99 mmol) de 5-fluoro-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol (compuesto (Ia)), 1,03 g (6,99 mmol) de 4-bromo-1H-pirazol (compuesto de fórmula (11)) y 1,93 g de carbonato de potasio en 50 ml de tetrahidrofurano p.a. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

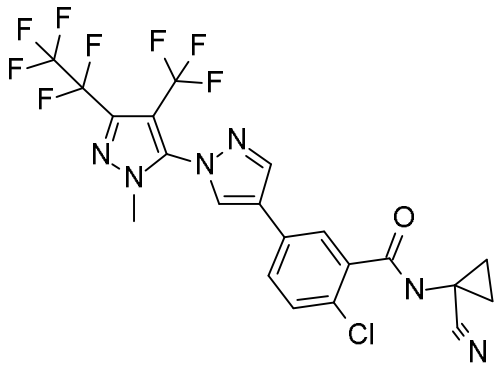
Esto dio 0,69 g de 4-bromo-2'-metil-5-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-1,3'-bipirazol en forma de un sólido incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, d_3-acetonitrilo): δ = 8,00 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,71 (s, 3H).

HPLC-MS [a)]: logP = 4,14; masa (m/z): 413 $[M+H]^+$.

Ejemplo 10 (Etapa 10)

Preparación de 2-cloro-N-1-ciano-ciclopropil-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-1,3'-bipirazol-4-il]benzamida (compuesto (IIIa))



(IIIa)

Se mezclaron 150 mg (0,36 mmol) 4-bromo-2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-1,3'-bipirazol, 126 mg (0,36 mmol) 2-cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)benzamida, 21 mg (0,01 mmol) *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio y 1,1 ml de bicarbonato de sodio acuoso 1 M con 10,5 ml de isopropanol y se calentaron a reflujo durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna con gel de sílice, lo que produjo 98 mg 2-cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-1,3'-bipirazol-4-il]benzamida en forma de un sólido incoloro.

RMN ^{1}H (400 MHz, d_3-acetonitrilo): δ = RMN ^{1}H (400 MHz, d3-Acetonitrilo): δ = 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,56-1,60 (m, 2H), 1,33-1,36 (m, 2H).

HPLC-MS [a)]: logP = 3,72; Masa (m/z): 553,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 11 (Etapa 11)

Preparación de 5-Azido-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol (intermedio (VI) de acuerdo con el documento WO 2012 107434

Se añadió 5-fluoro-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pyrazol (preparado de acuerdo con las etapas 1 a 4; 7 mmol) a una mezcla de dimetil sulfóxido (DMSO) (10 ml). Después, se añadió azida de sodio (0,5 g, 7,7 mmol) en la mezcla, que se mantuvo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a TA. Después de que la reacción se completara, se añadió una mezcla de agua (100 ml) y éter dietílico (100 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico. Este compuesto se usó sin purificación extra.

Ejemplo 12 (Etapa 12)

Preparación de éster metílico del ácido 2-Cloro-5-[1-(2-metil-5-pentafluoroetil-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-

1H-[1,2,3]triazol-4-il]-benzoico (compuesto de fórmula (VIII)) de acuerdo con el documento WO 2012 107434

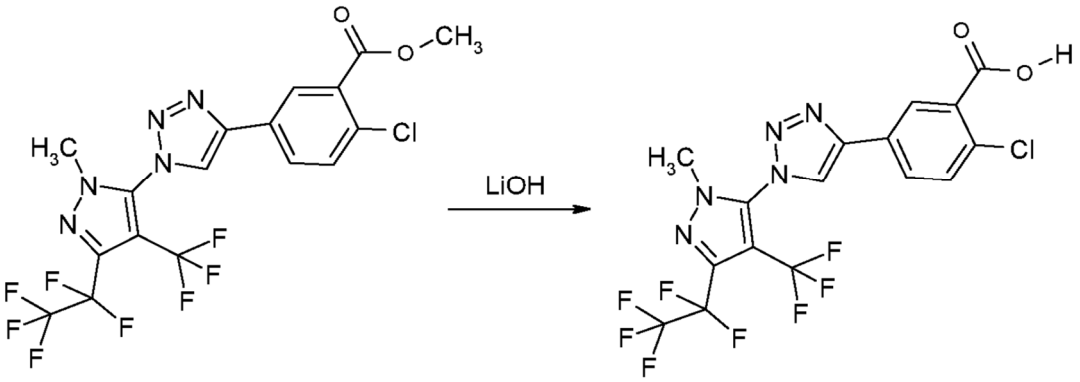
Se suspendió éster metílico del ácido 2-cloro-5-etinil-benzoico (1,13g, 5,8 mmol) y 5-azido-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol (1,80 g, 5,8 mmol) en una mezcla de agua y t-BuOH (30 ml). Se añadió ascorbato de sodio (0,600 ml de solución 1 M en agua, recién preparada) a la mezcla seguido de sulfato de cobre (II) pentahidrato (0,015 g). La mezcla heterogénea resultante se agitó vigorosamente durante 96 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (c-HEX/EtOAc=3 : 1) generando el producto deseado éster metílico del ácido 2-cloro-5-[1-(2-metil-5-pentafluoroetil-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-benzoico (rendimiento del 53 %).

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,47(s, 1H), 8,12 (ls, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (s, 3H) ppm.

CL-EM RT 2,12, 504 ($M+H^+$), 545 ($M+CH_3CN+H^+$).

Ejemplo 13 (Etapa 13)

Preparación de ácido 2-cloro-5-[1-(2-metil-5-pentafluoroetil-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-benzoico (compuesto de fórmula (IX)



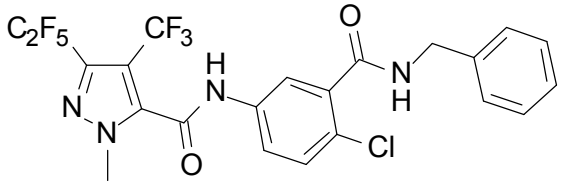
Se suspendió éster metílico del ácido 2-cloro-5-[1-(2-metil-5-pentafluoroetil-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-benzoico (1,53g, 3,0 mmol) en una mezcla de agua y tetrahidrofurano (1:3, 50 ml) y se añadió hidróxido de litio (0,22 g, 9,1 mmol). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 5 horas a 60 ºC. La mezcla de la reacción se diluyó con agua y se acidificó con cloruro de hidrógeno (2 N). La fase acuosa se extrajo dos veces con AcOEt, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado, ácido 2-cloro-5-[1-(2-metil-5-pentafluoroetil-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-1H-[l,2,3]triazol-4-il]-benzoico. Este compuesto se usó sin purificación extra.

RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8,52(s, 1H), 8,18 (ls, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 3,88 (s, 3H) ppm.

CL-EM RT 2,08, 488 ($M+H^+$).

Ejemplo 14 (Etapa 8)

Preparación de N-[4-cloro-3-(bencilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (compuesto (IIa)) de acuerdo con el documento WO 2010/051926



(IIa)

Se suspendieron 560 mg (1,79 mmol) de ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol-5-carboxílico en 10 ml de diclorometano. La suspensión se enfrió hasta 0 ºC y después se mezcló posteriormente con 0,02 ml de *N,N*-dimetilformamida y 188 µl (2,15 mmol;1,2 equiv.) de cloruro de oxalilo. La mezcla de la reacción se agitó en primera instancia durante 0,5 h a 0 ºC y después durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida en un evaporador giratorio. El cloruro de 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo

resultante se usó para la etapa de síntesis posterior sin tratamiento adicional.

Se disolvieron 88,7 mg (0,34 mmol) de 5-amino-N-bencil-2-clorobenzamida, 2,77 mg (0,02 mmol) de *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (DMPA) en 2,5 ml de acetato de etilo. La solución se enfrió hasta 0 ºC con el uso de un baño de hielo y se mezcló con 119 µl (0,68 mmol) de *N*-etildiisopropilamina. Se suspendieron 75,0 mg (0,22 mmol) de cloruro de 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carbonilo en 2,5 ml de acetato de etilo y después se añadió a la solución de la reacción enfriada. La mezcla de la reacción se calentó durante cuatro horas a 50 ºC y después se agitó 16 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con 10,0 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava tres veces con ácido clorhídrico 1 M, dos veces con solución 1 M de hidróxido de sodio y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se retiró el disolvente a presión reducida en un evaporador giratorio. Esto dio 140 mg (0,17 mmol) de *N*-[4-cloro-3-(bencilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (97 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^{1}H (400 MHz, d_3-acetonitrilo): δ = 9,29 (s a, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,21-7,52 (m, 6H), 4,54 (d, 2H), 3,97 (s, 3H) ppm.

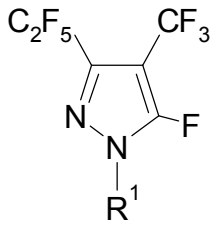
HPLC-MS [a)]: logP = 3,90; masa (m/z): 555,1 $[M+H]^+$.

[1]La masa indicada es el pico del patrón isotópico del ion $[M+H]^+$ con la intensidad más alta.

[a)]Nota respecto de la determinación de los valores logP y la detección de masa: Los valores logP dados se determinaron de acuerdo con la directiva de EEC 79/831 Anexo V.A8 por HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Resolución) en una columna con inversión de fases (C18). Sistema Agilent 1100 LC; 50*4.6 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 micrones; eluyente A: acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1 %); eluyente B: agua (ácido fórmico al 0,09 %); gradiente lineal de acetonitrilo al 10 % hasta acetonitrilo al 95 % en 4,25 min, después acetonitrilo al 95 % durante un adicional de 1,25 min; temperatura del horno 55 ºC; flujo: 2,0 ml/min. La detección de masa se lleva a cabo mediante un sistema Agilend MSD.

REIVINDICACIONES

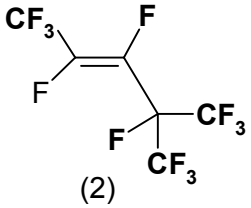
1. Procedimiento para la síntesis de 5-fluoro-1H-pirazoles de fórmula general (I)



(I),

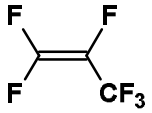
en la que
R^1 representa alquilo (C_1-C_4) opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado;
que comprende las etapas de

- preparación del perfluoro-4-metil-2-penteno (intermedio (2)) en una Etapa 1



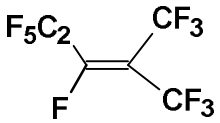
(2)

mediante la reacción del hexafluoropropeno (compuesto (1))



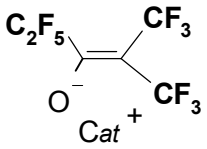
(1)

en presencia de un catalizador para formar su dímero perfluoro-4-metil-2-penteno; y
- preparación del perfluoro-2-metil-2-penteno (intermedio (3) en una Etapa 2



(3)

mediante la isomerización del perfluoro-4-metil-2-penteno en perfluoro-2-metil-2-penteno; y
- preparación del perfluoro-2-metil-2-penten-(3-enolato (intermedio (4)) en una Etapa 3



(4)

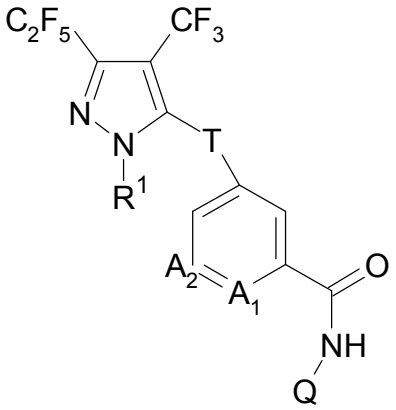
en la que Cat^+ se refiere a un ion orgánico con carga positiva, un catión de metal alcalino o un catión de metal alcalinotérreo mediante la reacción de perfluoro-2-metil-2-penteno (3) con agua y una base; y

- la preparación del compuesto de fórmula (I) en una Etapa 4 mediante la reacción del intermedio (4) en la Etapa 4 con una hidrazina de fórmula (5)

R1-NH-NH_2 (5)

en la que
R^1 es alquilo C1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado.

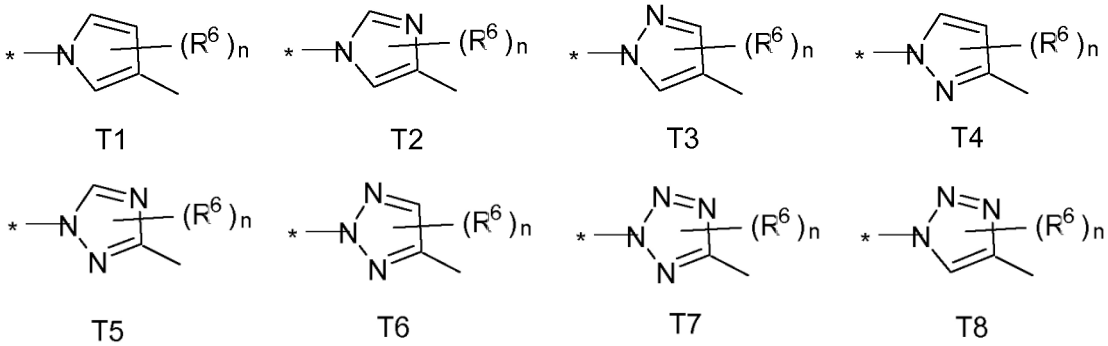
2. Un procedimiento que comprende las etapas de reacción como se describe en la reivindicación 1 y las etapas de reacción adicionales para la preparación de un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en la cual

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferentemente metilo; y
A_1 es C-R^2; y
R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2, alquilo C_1-C_6 opcionalmente halogenado, alcoxi C_1-C_4 opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado, alquilsulfinilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado o *N*-ciclopropilaminocarbonilo (-C(=O)-NH-ciclopropilo) ; preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2, metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorofluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, pentafluoroetoxi, metilsulfonilo, metilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinilo o *N*-ciclopropilaminocarbonilo, más preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, o pentafluoroetoxi, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, lo más preferentemente cloro; y
A_2 es C-R^3 o nitrógeno; y
R^3 es hidrógeno, metilo, flúor o cloro, preferentemente hidrógeno; y
T representa uno de los grupos T1-T9 enumerados a continuación, en los que la unión al grupo principal pirazol está marcada con un asterisco *,



;

o

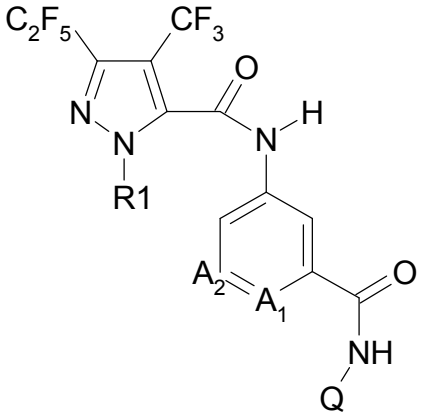
*-C(=O)-NH-

T9; y

R^6 uno independiente de otro representa halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6, alquilcarbonilo C_1-C_6, alquilsulfanilo C_1-C_6, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6 sustituidos en forma

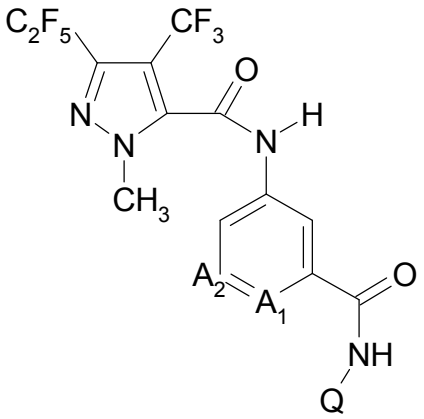
opcional, y
n representa los valores 0-2, preferentemente 0, siempre que n sea 0 o 1 en T5, T6 y T8, y siempre que n sea 0 en T7; y
Q es hidrógeno, ciano, hidroxi, formilo o una de las agrupaciones alquilo C_1-C_6, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_9, heterocicloalquilo C_3-C_9, alcoxi C_1-C_4, alquilcicloalquilo C_4-C_{15}, cicloalquilalquilo C_4-C_{15}, hidroxialquilo C_1-C_6, aril C_6-aril-alquilo C_1-C_3, heteroaril C_5-C_6- alquilo C_1-C_3, aminoalquilo C_1-C_4, aminocarbonil alquilo-C_1-C_4 o alquil C_1-C_4-amino alquilo C_1-C_4, los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco, preferentemente con uno o dos, más preferentemente con uno, sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en hidroxi, nitro, amino, halógeno, alcoxi C_1-C_3, ciano, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonioo C_1-C_4, alquilcarbamoilo C_1-C_4, cicloalquilcarbamoilo C_4-C_6 y en opcionalmente de manera independiente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fenilo sustituido con halógeno, ciano, nitro, hidroxicarbonilo, alquilcarbamoilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2 y alcoxi C_1-C_2; preferentemente Q es cicloalquilo C_3-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6 el cual está sustituido con al menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, yodo, ciano e hidroxi, o aril C_6-alquilo C_1-C_3; más preferentemente ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo o bencilo ($-CH_2-C_6H_5$).

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que un compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (II),



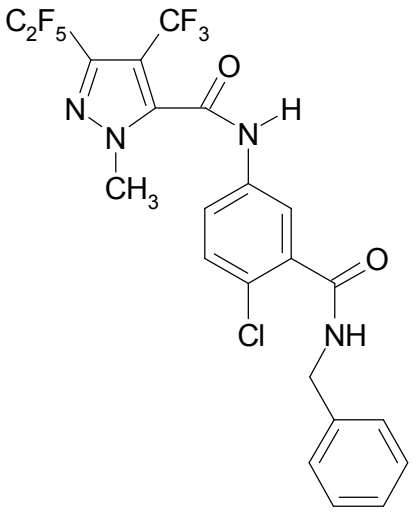
(II),

preferentemente de fórmula (II')



(II').

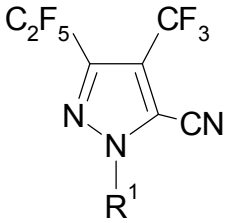
4. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, en el que un compuesto de fórmula (IV) es el compuesto (IIa)



(IIa).

5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, que comprende, además, las etapas de:

- hacer reaccionar una Etapa 5 el compuesto (I) con un donante ciano para preparar el intermedio de fórmula (6)

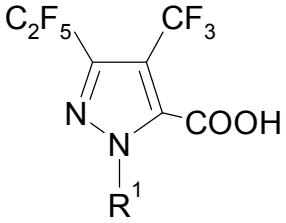


(6),

en la que

R^1 es alquilo C1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferentemente metilo; y

- hacer reaccionar en una Etapa 6 el compuesto (6) con una base inorgánica fuerte en una primera etapa de hidrólisis seguido de la adición de un ácido inorgánico en una segunda etapa de hidrólisis para preparar el intermedio de fórmula (7)

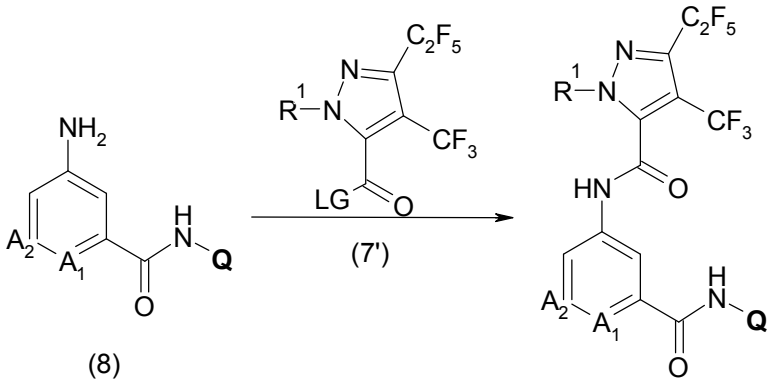


(7),

en la que

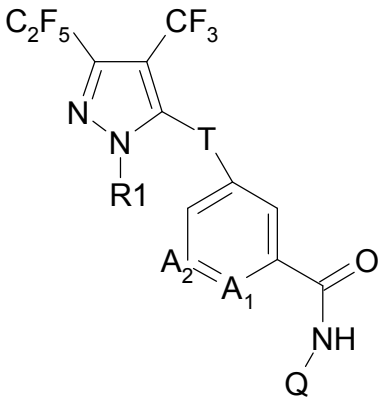
R^1 es alquilo C1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferentemente metilo; y

- hacer reaccionar en una Etapa 8 un compuesto de fórmula (8) o su sal (8') con una forma activada (7') del compuesto (7)



en las que R^1, A_1, A_2, y Q son como se definen en la reivindicación 2 y LG es un grupo saliente, para preparar un compuesto de fórmula (II).

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en la que un compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (III),

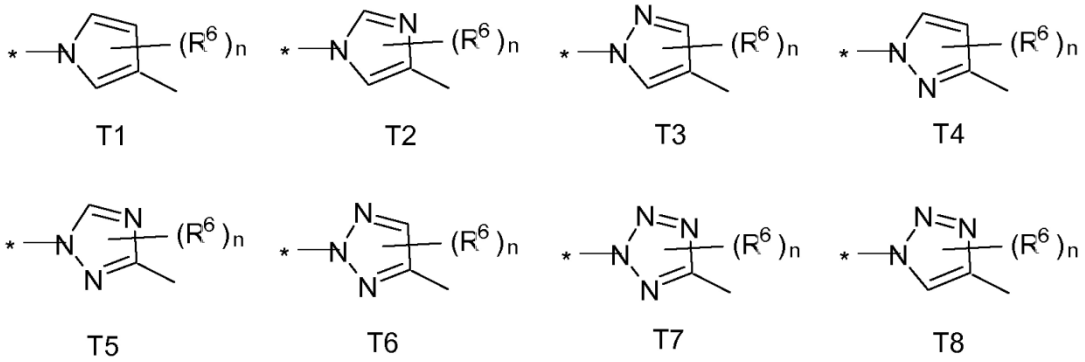


(III)

en la cual

R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferentemente metilo; y
A_1 es C-R^2;
R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2, alquilo C_1-C_6 opcionalmente halogenado, alcoxi C_1-C_4 opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado, alquilsulfinilo C_1-C_4 opcionalmente halogenado o *N*-ciclopropilaminocarbonilo (-C(=O)-NH-ciclopropilo) ; preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2, metilo, etilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, clorodifluorometoxi, diclorofluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, pentafluoroetoxi, metilsulfonilo, metilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfinilo o *N*-ciclopropilaminocarbonilo, más preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, o pentafluoroetoxi, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, lo más preferentemente cloro; y
A_2 es C-R^3 o nitrógeno;
R^3 es hidrógeno, metilo, flúor o cloro, preferentemente hidrógeno; y
Q es hidrógeno, ciano, hidroxi, formilo o una de las agrupaciones alquilo C_1-C_6, alquenilo C_3-C_6, alquinilo C_3-C_6, cicloalquilo C_3-C_9, heterocicloalquilo C_3-C_9, alcoxi C_1-C_4, alquilcicloalquilo C_4-C_{15}, cicloalquilalquilo C_4-C_{15}, hidroxialquilo C_1-C_6, aril C_6-aril-alquilo C_1-C_3, heteroaril C_5-C_6- alquilo C_1-C_3, aminoalquilo C_1-C_4, aminocarbonil alquilo-C_1-C_4 o alquil C_1-C_4-amino alquilo C_1-C_4, los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco, preferentemente con uno o dos, más preferentemente con uno, sustituyentes seleccionados en forma independiente del grupo que consiste en hidroxi, nitro, amino, halógeno, alcoxi C_1-C_3, ciano, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonioo C_1-C_4, alquilcarbamoilo C_1-C_4, cicloalquilcarbamoilo C_4-C_6 y en opcionalmente de manera independiente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fenilo sustituido con halógeno, ciano, nitro, hidroxicarbonilo, alquilcarbamoilo C_1-C_2, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_2 y alcoxi C_1-C_2; preferentemente Q es cicloalquilo C_3-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6 el cual está sustituido con al menos un sustituyente

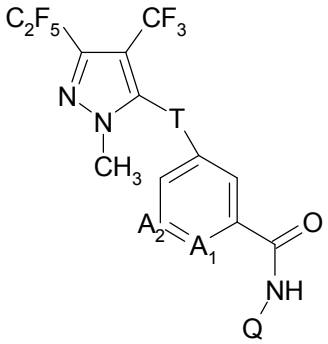
seleccionado del grupo que consiste en cloro, flúor, bromo, yodo, ciano e hidroxi, o aril C_6-alquilo C_1-C_3; más preferentemente ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo o bencilo ($-CH_2-C_6H_5$);
T representa uno de los heteroaromáticos de 5 miembros T1-T8 enumerados a continuación, donde la unión al grupo principal pirazol está marcada con un asterisco *,



en las que

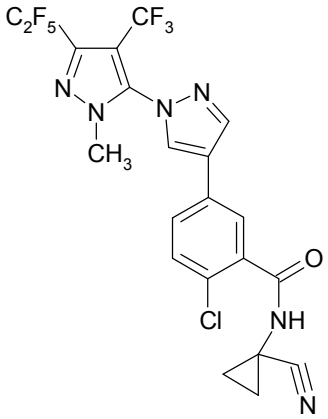
R^6 uno independiente de otro representa halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6, alquilcarbonilo C_1-C_6, alquilsulfanilo C_1-C_6, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6 sustituidos en forma opcional, y
n representa los valores 0-2, preferentemente 0, siempre que n sea 0 o 1 en T5, T6 y T8, y siempre que n sea 0 en T7.

7. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6, en el que un compuesto de fórmula (III) es el compuesto de fórmula (III'),



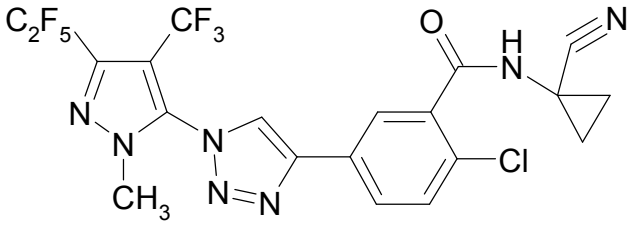
(III'),

más preferentemente el compuesto (IIIa)



(IIIa),

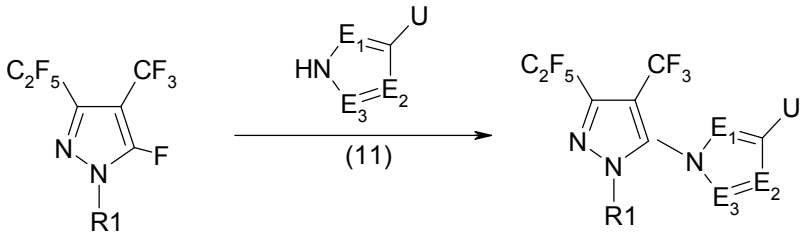
o el compuesto (IIIb)



(IIIb).

8. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, que comprende las Etapas 1 a 4 como se describe en la reivindicación 1 y que comprende, además, las etapas de

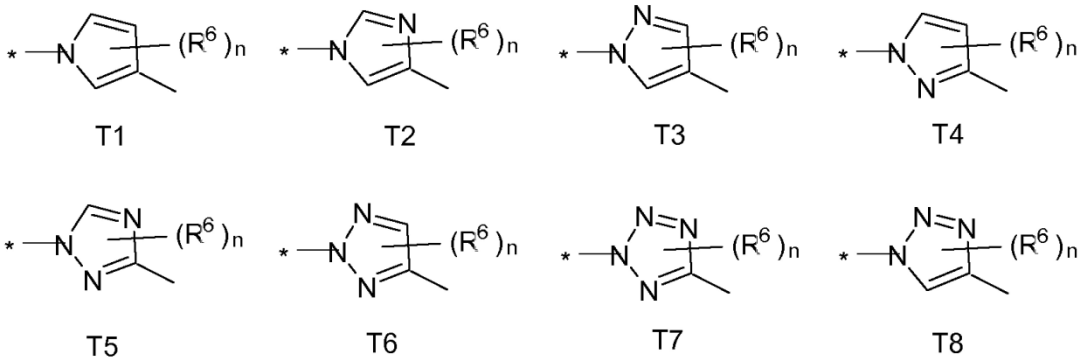
- hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un intermedio de fórmula (11) mediante la sustitución nucleofílica del fluoruro en la posición del anillo de un compuesto de fórmula (I) (referido en el presente documento como Etapa 9)



(I) (12)

en la que

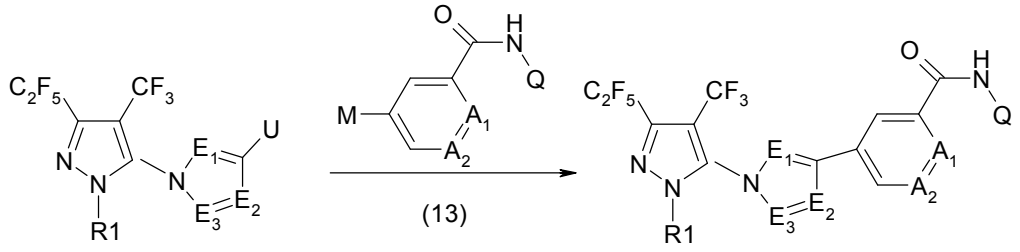
R^1 es alquilo C1-C_4 opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado; y
U representa bromo, yodo, triflato, ácido borónico, éster borónico o trifluoroboronato; y
los ciclos de cinco miembros de E_1-E_3, carbono y nitrógeno representan los heterociclos de 5 miembros seleccionados del grupo que consiste en



en las que

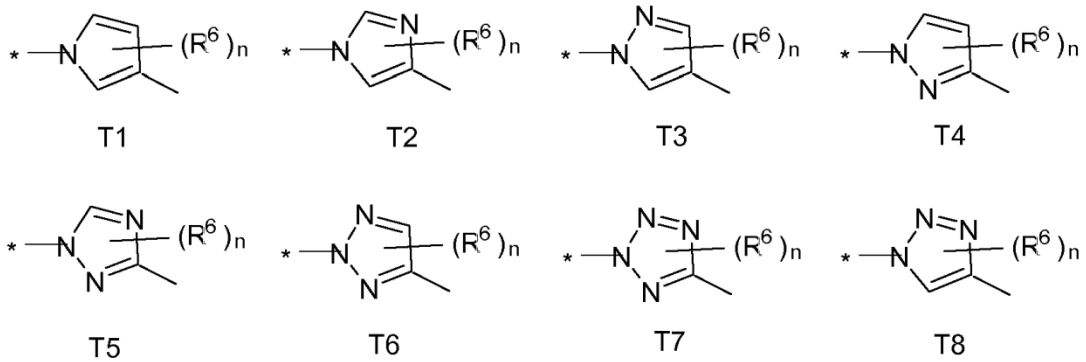
R^6 uno independiente de otro representa halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6, alquilcarbonilo C_1-C_6, alquilsulfanilo C_1-C_6, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6 sustituidos en forma opcional, y
n representa los valores 0-2, preferentemente 0, siempre que n sea 0 o 1 en T5, T6 y T8, y siempre que n sea 0 en T7; y

para preparar un intermedio de fórmula (12); y
- hacer reaccionar un compuesto de fórmula (12) y un compuesto de fórmula (13) (referido en el presente documento como Etapa 10)



(12) (III)

en las que R^1, A_1, A_2 y Q son como se definen para un compuesto de fórmula (III) y
U representa bromo, yodo, triflato, ácido borónico, éster borónico o trifluoroboronato; y
los ciclos de cinco miembros de E_1-E_3, carbono y nitrógeno representan los heterociclos de 5 miembros seleccionados del grupo que consiste en



T1 T2 T3 T4

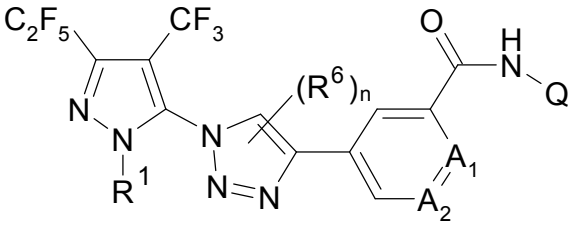
T5 T6 T7 T8

en las que

R^6 uno independiente de otro representa halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C_1-C_6, alquiloxi C_1-C_6, alquilcarbonilo C_1-C_6, alquilsulfanilo C_1-C_6, alquilsulfinilo C_1-C_6, alquilsulfonilo C_1-C_6 sustituidos en forma opcional, y
n representa los valores 0-2, preferentemente 0, siempre que n sea 0 o 1 en T5, T6 y T8, y siempre que n sea 0 en T7; y
M representa bromo, yodo o triflato cuando U representa un ácido borónico, éster borónico o trifluoroboronato; o
M representa un ácido borónico, éster borónico o trifluoroboronato cuando U representa bromo, yodo o triflato;

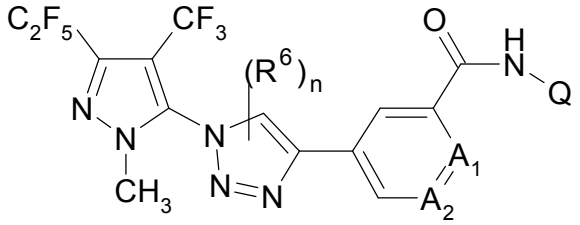
para preparar un compuesto de fórmula (III).

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que un compuesto de fórmula (IV) es un compuesto de fórmula (III"),



(III''),

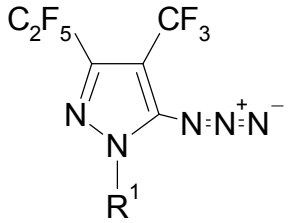
preferentemente de fórmula (III')



(III''').

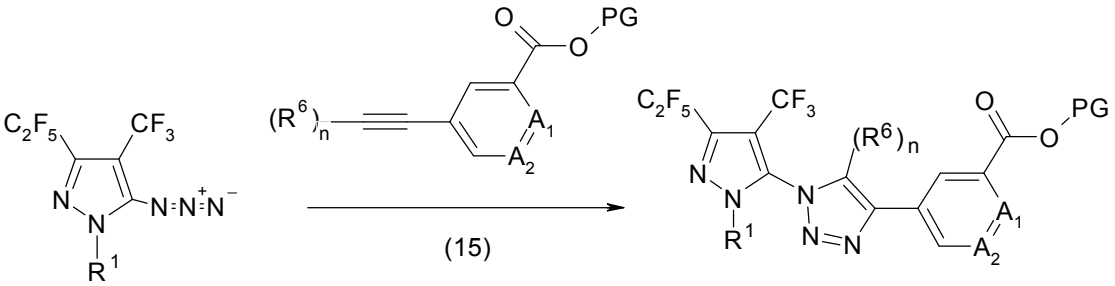
10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado porque** las etapas 1 a 4 como se describe en la reivindicación 1, que comprende, opcionalmente, además las etapas 9 y 10 como se describe en la reivindicación 8, u opcionalmente comprende, además, las etapas de

- hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) y un donante azida para preparar el intermedio (14) (referido en el presente documento como Etapa 11)



(14)

en la que R^1 es como se define para un compuesto de fórmula (III); y
- hacer reaccionar el intermedio (14) con un intermedio de fórmula (15) para dar un intermedio (III"*) (referido en el presente documento como Etapa 12)



(14) (15) (III"*)

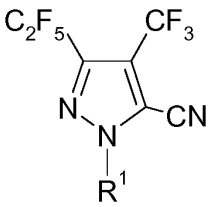
en la que R^1, R^6, A_1, y A_2 son como se define para el compuesto (III), n es 0 o 1 y PG es cualquier grupo protector del grupo carboxílico tal como alquilo C_1-C_6 (p. ej., metilo).

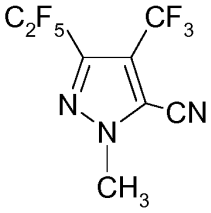
11. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^1 es metilo.

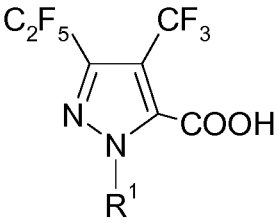
12. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el catalizador en la Etapa 1 y el donante de fluoruro en la Etapa 2 son idénticos.

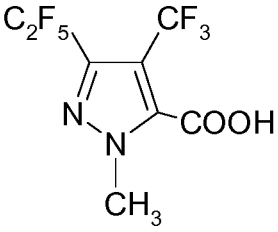
13. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el disolvente en la Etapa 3 y en la Etapa 4 es idéntico, preferentemente es cloruro de metileno.

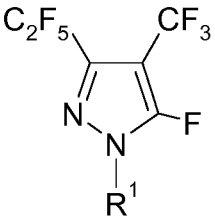
14. Uso de hexafluoropropeno para la preparación del compuesto seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (6), (6a), (7), (7a), (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (III'), (IIIa), (III''), (III'''), (IIIb) y (IV)

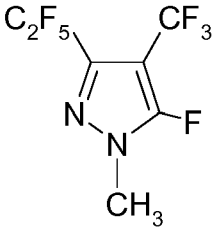

(6),

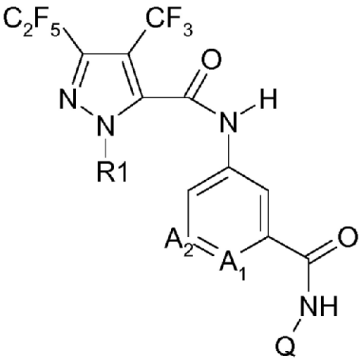

(6a),

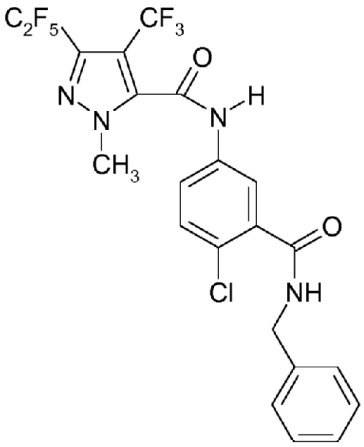

(7),

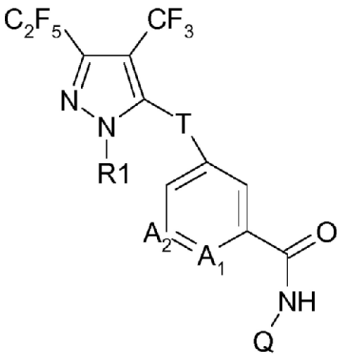

(7a),

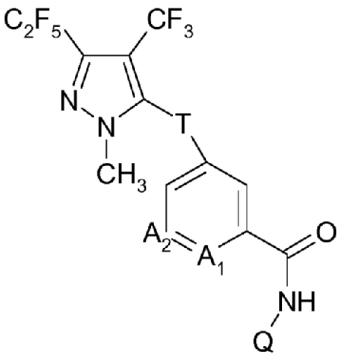

(I),

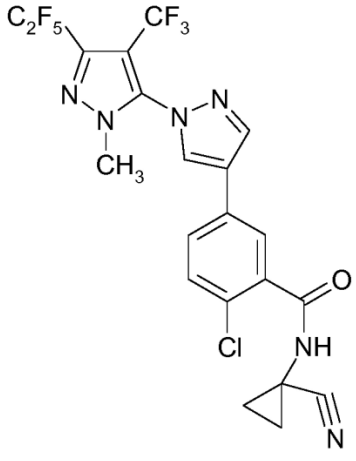

(Ia)


(II),

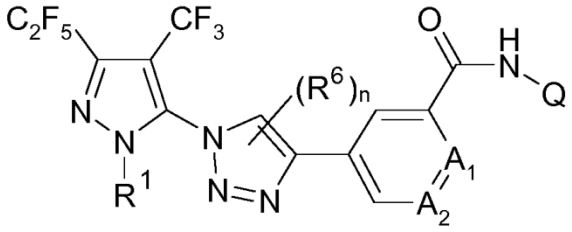

(IIa),


(III),

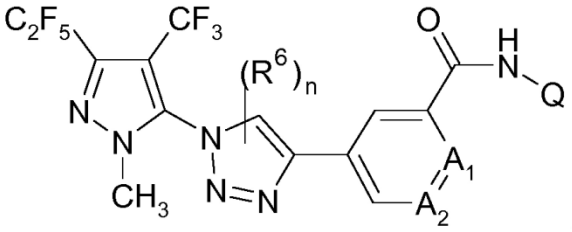

(III'),



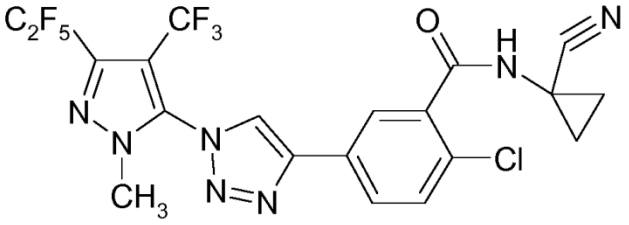
(IIIa),



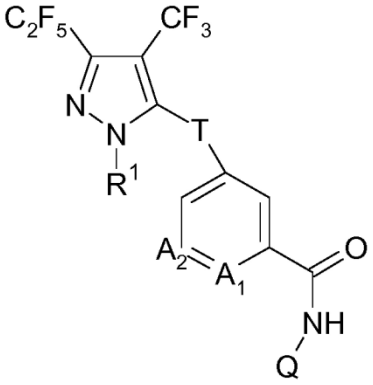
(III''),



(III'''),



(IIIb),



(IV)

que comprende el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1.