

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 750 353**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2015** **PCT/EP2015/068782**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016** **WO16026789**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2015** **E 15756864 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2019** **EP 3183237**

54 Título: **Procedimiento de preparación de 5-fluoro-1H-pirazoles partiendo de hexafluoropropeno**

30 Prioridad:

19.08.2014 EP 14181402

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PAZENOK, SERGII

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 750 353 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de 5-fluoro-1H-pirazoles partiendo de hexafluoropropeno

Los 5-fluoro-1H-pirazoles, en particular 5-Fluoro-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol, son elementos fundamentales importantes para la preparación de productos químicos para la protección de cultivos, como aquellos descritos 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) se han utilizado procedimientos y un catalizador de perfluoro-4-metil-2-penteno diferente.

El perfluoro-2-metil-2-penteno está disponible comercialmente (Fa. Daikin) y P&M Invest (Rusia). Sin embargo, el compuesto es tóxico.

Alternativamente, se puede preparar a través de dimerización de hexafluoropropeno (véase, por ejemplo, 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 la presencia de N,N,N,N-Tetrametiletilendiamina y Kaliumfluoruro.

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

El documento US 5,254.774 describe la preparación de oligómeros de hexafluoropropeno en la presencia de cianuro de potasio.

El documento US 2.918.501 describe la preparación de perfluoroolefinas internamente insaturadas en la presencia de fluoruro en diferentes solventes como amidas, fenilamina o sulfóxidos.

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

También se ha utilizado el fluorhidrato 'Esponja de Protón' para generar carbaniones a partir de hexafluoropropeno (Chambers y col, J. of Fluorine Chemistry (1994), 69(1), 103-108).

El documento US 4.377.717 desvela la producción de perfluoro-2-metil-2-penteno al calentar hexafluoropropileno en la presencia de carbono activado.

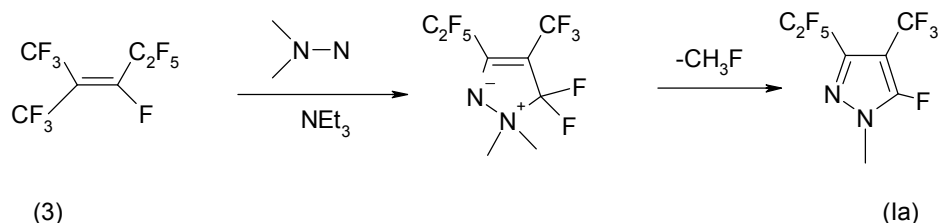
El documento US 4.093.670 (DE 2706603 A1) desvela la producción de perfluoro-4-metil-2-penteno. (E)-(CF₃)₂CFCF=CF(CF₃) se isomerizó al perfluoro-2-metil-2-penteno más estable luego de calentar durante 3 h a 40° en MeCN en la presencia de 0.00025 mol de cada uno de KF y 18-corona-6 éter. En otros ejemplos el 18-corona-6 éter se reemplazó por benzo-15-corona-5 éter y dibenzo- y diciohexil-18-corona-6 éter.

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

Se describe en método para preparar perfluoro-2-metil-2-penten-3-enolato en: V.Snegirev y col Izvestiya Akademii Nauk SSR, Seriya Khimicheskaya (1986), N. 1, pp. 106-119; y T.Martini, J.Fluor.Chem. (1976), 8, 535-540.

Scherer 46 y col (1981) J. of Organic Chemistry 2379-2381 y Chambers y col 51 (1995) Tetrahedron 48, 13167-13176 divulgan procedimientos de dimerización de CF₂=CF(CF₃).

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

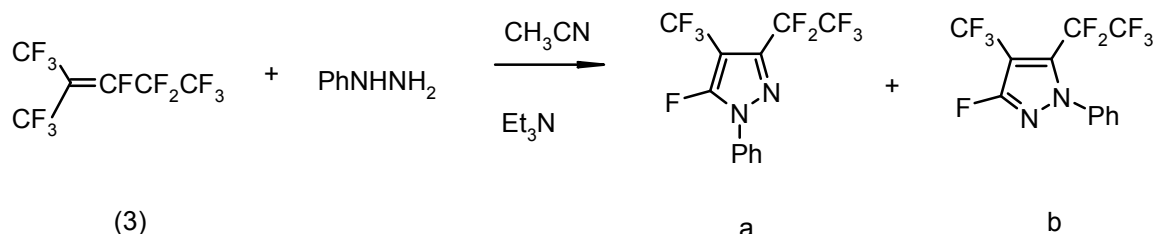


Sin embargo, estas dos etapas de transformación requieren bajas temperaturas para la primera etapa y resulta en la

formación de CH_3F durante la eliminación térmica en la segunda etapa, haciendo este procedimiento costoso, ambientalmente hostiles, y particularmente difíciles para industrialización.

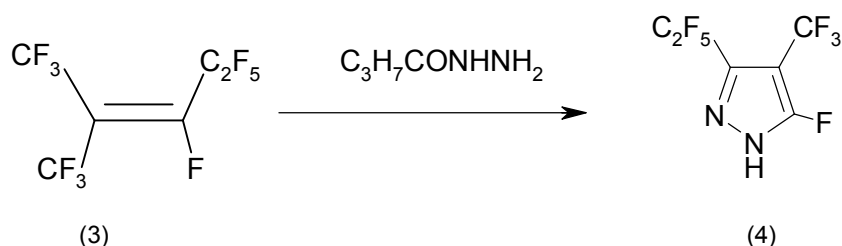
Partiendo de perfluoro-2-metil-2-penteno y fenilhidrazina, en la presencia de trietilamina a -50°C se ha mostrado que se puede obtener 1-Fenilpirazol en 90% de rendimiento (SU 1456419).

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



La preparación análoga de N-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluoro-1H-pirazol (Ia) a partir de perfluoro-2-metil-2-penteno y metilhidrazina se desvela en el documento WO 2014/012975.

- 10 Furin y col Russian J. Org. Chem. 37 (2001) 11, 1621-1628 (Esquema 5) prepararon un compuesto de la fórmula (II) al hacer reaccionar el compuesto (3) con PrCONHNH_2 :



- 15 [Wayne y col J. of Organic Chemistry 45 (1980) 3172-3176 (alkylation of unsubstituted pyrazole, página 3173 y 3174), Hase y col 37 (1904) Chemische Berichte, 3228-3238 (alkylation of piperidine, página 3233) y WO 2010/123999 (alkylation of unsubstituted pyrazole, páginas 31 y 35) describieron etapas de alquilación, sin embargo, no divulgaron una alquilación de un compuesto de la fórmula (4), es decir de un pirazol sustituido.

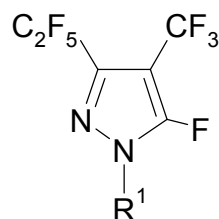
El documento WO 2011012620 describe procedimientos para la alquilación de pirazoles.

El documento EP 2 184 273 desvela un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (IV).

- 20 El problema que se va a resolver por esta invención es identificar un procedimiento simple y selectivo para preparar 5-fluoro-1H-pirazoles a partir de fluoroalquenos disponibles previamente e hidrazinas monosustituidas, las cuales deberían ser particularmente adecuadas para un procedimiento a escala industrial. Como ventaja adicional, este procedimiento debe tener un perfil favorable con respecto a la seguridad, por ejemplo, reemplazo de monometilhidrazina peligrosa con reactivos menos peligrosos (por ejemplo, hidrazida) y producción de material de desecho no deseado.
- 25

Sumario

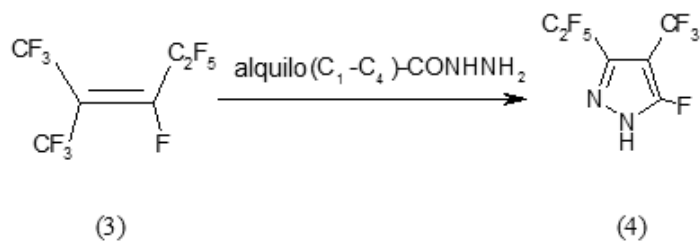
Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la síntesis de 5-fluoro-1H-pirazoles de fórmula general (I)



- 30 (I),

en la que R^1 representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, preferiblemente metilo; que comprende las etapas de

- hacer reaccionar el intermedio (3) con alquilo $C_1-C_4-CONHNH_2$ para preparar 3-perfluoroetil-4-perfluorometil-5-fluoro-pirazol (intermedio (4))

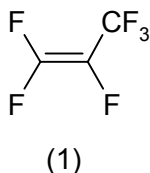


(mencionado aquí como etapa 3); y

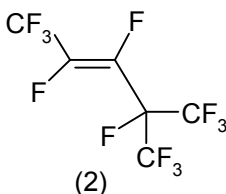
- 5 - hacer reaccionar el intermedio (4) con un agente de alquilación C_1-C_4 , preferiblemente un agente de metilación para preparar un compuesto de la fórmula (I) (mencionado aquí como etapa 4).

En una realización preferida del primer aspecto de la presente invención, el procedimiento se caracteriza por las etapas de:

- hacer reaccionar hexafluoropropeno (intermedio (1))

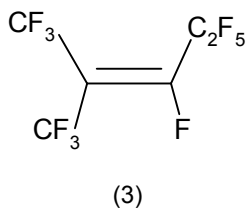


en la presencia de un catalizador para formar su dímero perfluoro-4-metil-2-penteno (intermedio (2))



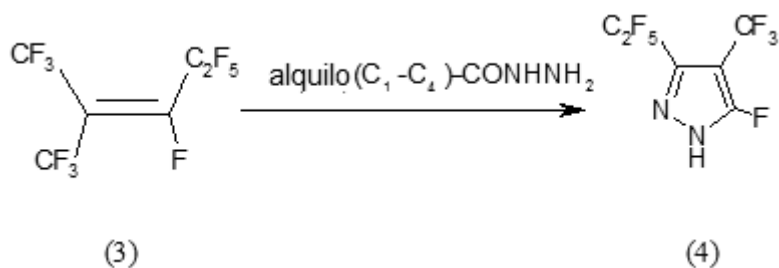
(mencionado aquí como etapa 1); y

- isomerizar -perfluoro-4-metil-2-penteno en perfluoro-2-metil-2-penteno (intermedio (3))



(mencionado aquí como etapa 2); y

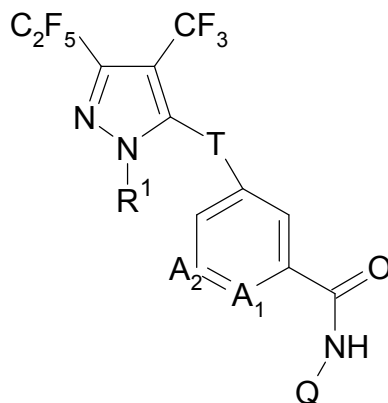
- hacer reaccionar un compuesto (3) con alquilo $C_1-C_4-CONHNH_2$ para preparar 3-perfluoroetil-4-perfluorometil-5-fluoro-pirazol (intermedio (4))



Y

- hacer reaccionar el intermedio (4) con un agente de alquilación (C₁-C₄), preferiblemente un agente de metilación, para preparar un compuesto de la fórmula (I).

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



(IV)

en el que

R¹ alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo; y

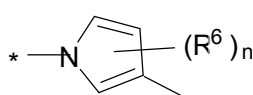
A₁ es C-R²; y

- 10 R² es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆ opcionalmente halogenado, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C₁-C₄ opcionalmente halogenado, alquilsulfinilo C₁-C₄ opcionalmente halogenado o *N*-ciclopropilaminocarbonilo (-C(=O)-NH-ciclopropilo; preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, 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 preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, o pentafluoroetoxi, preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, aún más preferiblemente cloro; y

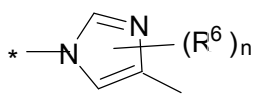
A₂ es C-R³ o nitrógeno; y

- 20 R³ es hidrógeno, metilo, flúor o cloro, preferiblemente hidrógeno; y

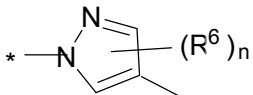
T representa uno de los grupos T1-T9 enumerados adelante, donde el enlace con el grupo principal pirazol [N₂C₃R¹(C₂F₅)(CF₃)] se marca con un asterisco *,



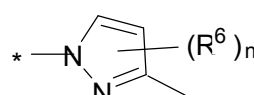
T1



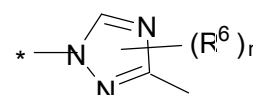
T2



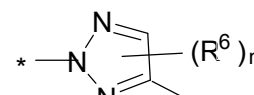
T3



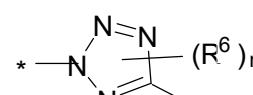
T4



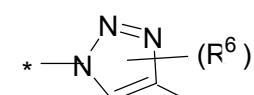
T5



T6



T7



T8

;

o

- 25 *-C(=O)-NH-

T9; y

R⁶ independientemente del otro representa halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, y

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

10 Q es hidrógeno, ciano, hidroxilo, formilo o uno de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₉, heterocicloalquilo C₃-C₉, alcoxi C₁-C₄, alquilocicloalquilo C₄-C₁₅, cicloalquilalquilo C₄-C₁₅, hidroxialquilo C₁-C₆, arilo C₆-alquilo C₁-C₃, heteroarilo C₅-C₆-alquilo C₁-C₃, aminoalquilo C₁-C₄, aminocarbonilalquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄ que se sustituyen opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco, preferiblemente con uno o dos, más preferiblemente con uno, sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, nitro, amino, halógeno, alcoxi C₁-C₃, ciano, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilcarbamoilo C₁-C₄, cicloalquilcarbamoilo C₄-C₆ y opcionalmente independientemente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, hidroxycarbonilo, alquilcarbamoilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂ halogenado y fenilo sustituido con alcoxi C₁-C₂; preferiblemente Q es cicloalquilo C₃-C₆, o cicloalquilo C₃-C₆ que se sustituye con por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cloro, flúor, bromo, yodo, ciano y hidroxilo, o arilo C₆-alquilo C₁-C₃; más preferiblemente ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo o bencilo (-CH₂-C₆H₅);

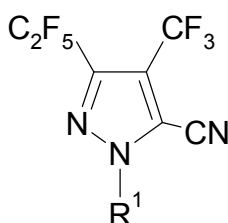
que comprende las etapas como se describe en el párrafo 0 o párrafo 0.

20 Una realización preferida se refiere al procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (IV) como se describió anteriormente, en el que un compuesto de la fórmula (IV) es un compuesto de la fórmula (II), preferiblemente de la fórmula (II') (véase, por ejemplo, párrafo 0).

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

25 Otra realización preferida se refiere al procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (IV), en el que el compuesto de la fórmula (IV) es un compuesto de la fórmula (II) como se describe aquí, que comprende adicionalmente las etapas de:

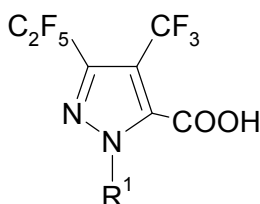
- hacer reaccionar el compuesto (I) con un donante de ciano para preparar el intermedio de la fórmula (6)



(6),

30 en la que R¹ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferiblemente metilo (mencionado aquí como Etapa 5); y

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

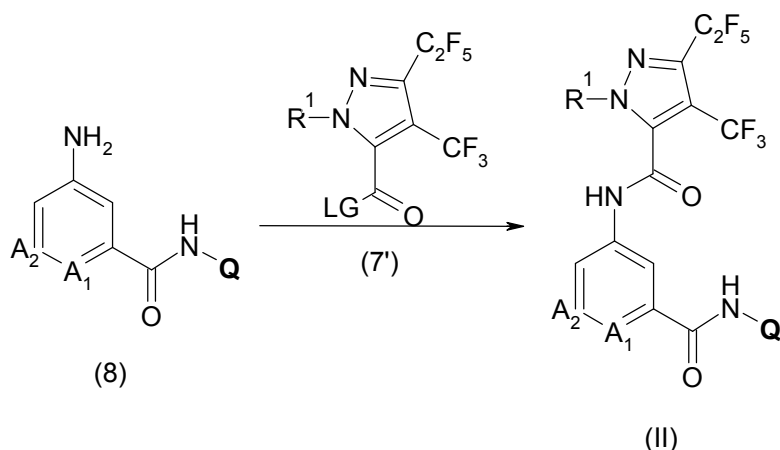


(7),

35

en la que R¹ es alquilo C₁-C₄, preferiblemente metil (mencionado aquí como Etapa 6); y

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



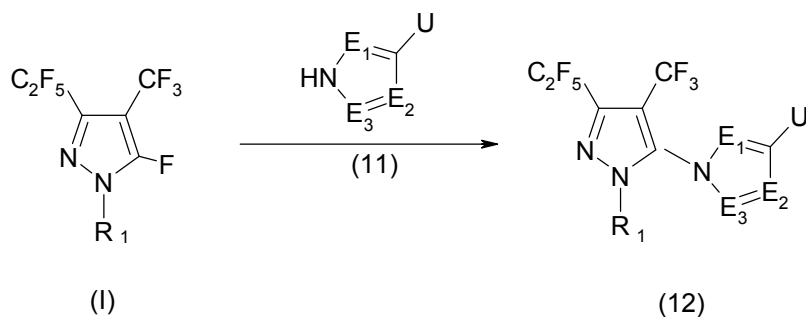
en la que R¹, A₁, A₂, y Q son como se define para el compuesto (IV) y LG es cualquier grupo saliente (mencionado aquí como Etapa 8),

para preparar un compuesto de la fórmula (II).

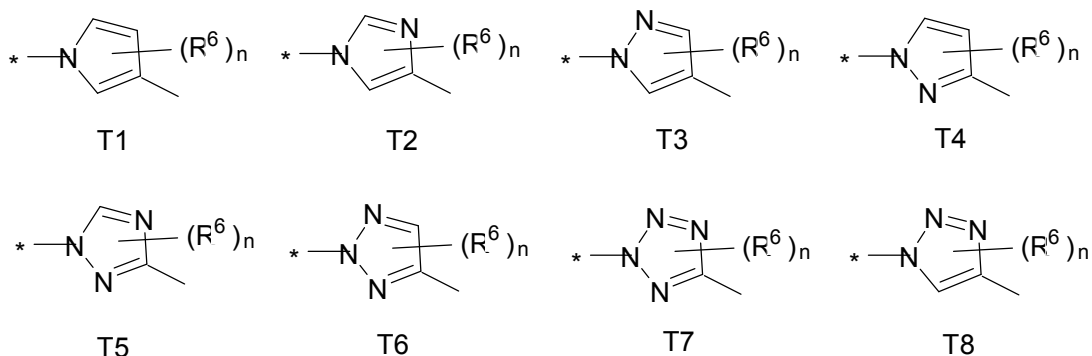
- 5 Otra realización preferida se refiere al procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (IV) descrito anteriormente, en el que un compuesto de la fórmula (IV) es un compuesto de la fórmula (III).

Otra realización preferida se refiere al procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (III) en el que un compuesto de la fórmula (III) es un compuesto de la fórmula III', preferiblemente el compuesto (IIIa) o compuesto (IIIb) (véase, por ejemplo, párrafos 0 a 0 y 0).

- 10 Otra realización preferida se refiere al procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (III), que comprende las etapas como se describe en el párrafo 0 o párrafo 06] y que comprende adicionalmente las etapas de
- hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con un compuesto de la fórmula (11) mediante sustitución nucleófila del fluoruro en la posición del anillo de un compuesto de la fórmula (I) (mencionado aquí como Etapa 9)



- 15 en la que R¹ es alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo; y U representa bromo, yodo, triflato, ácido borónico, éster borónico o trifluoroboronato; y los ciclos de cinco miembros de E₁-E₃, carbono y nitrógeno representan los heterociclos de 5 miembros seleccionados del grupo que consiste de



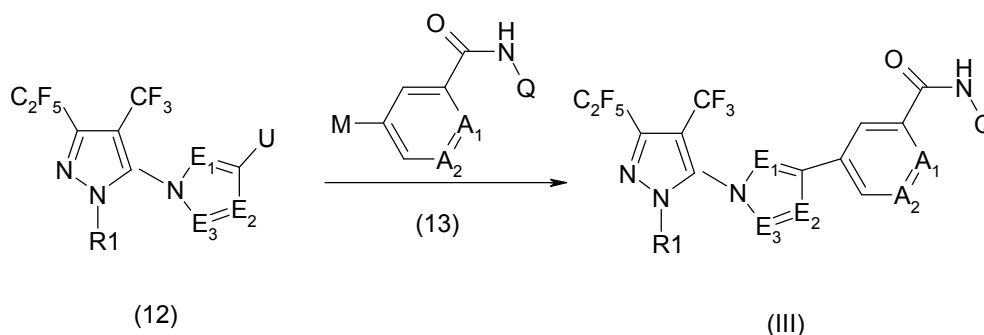
en los que

R^6 independientemente del otro representa halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , y

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

para preparar un compuesto de la fórmula (12); y

- hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (12) y un compuesto de la fórmula (13) (mencionado aquí como Etapa 10)



en los que R^1 , A_1 , A_2 , y Q son como se define para un compuesto de la fórmula (III) (o IV, respectivamente) y U y los ciclos de cinco miembros de E_1-E_3 , carbono y nitrógeno son como se define para el compuesto (11); y

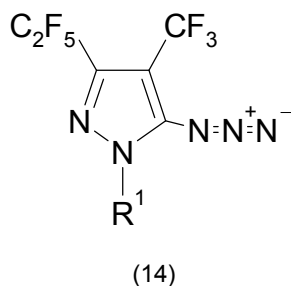
M representa bromo, yodo o triflato cuando U representa un ácido borónico, éster borónico o trifluoroboronato; o M representa un ácido borónico, éster borónico o trifluoroboronato cuando U representa bromo, yodo o triflato;

15 para preparar un compuesto de la fórmula (III).

Otra realización preferida se refiere al procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (IV) como se describió anteriormente, en el que un compuesto de la fórmula (IV) es un compuesto de la fórmula (III'), preferiblemente de la fórmula (III'') (véase, por ejemplo, párrafo [0151]).

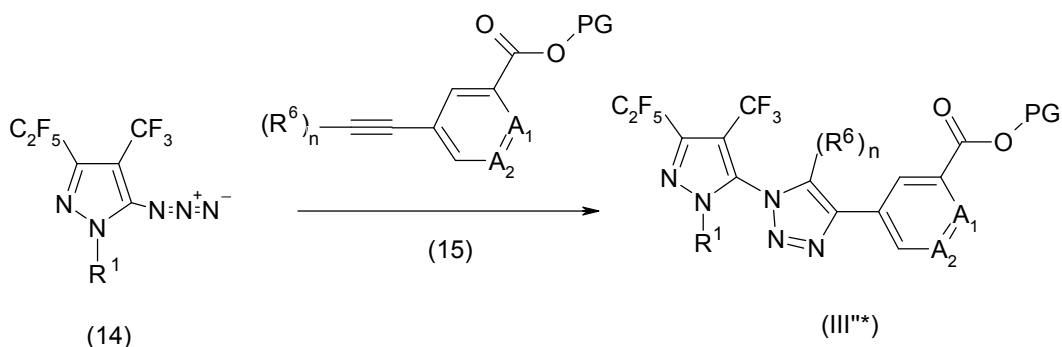
20 Otra realización preferida se refiere al procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (III'), preferiblemente de la fórmula (III''), como se describió anteriormente, caracterizado por las etapas como se describe en el párrafo 0 o párrafo 0, que comprende opcionalmente ya sea las etapas 9 y 10 como se describió anteriormente; u opcionalmente que comprende adicionalmente las etapas de

- hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I) y un donante de azida para preparar el intermedio (14) (mencionado aquí como Etapa 11)



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

- hacer reaccionar el intermedio (14) con un intermedio de la fórmula (15) para dar un intermedio (III'*) (mencionado aquí como Etapa 12)



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 (por ejemplo, metilo).

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

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

Otra realización preferida se refiere a cualquiera de los procedimientos como se describió anteriormente, en los que las etapas 3 y 4 se llevan a cabo en el mismo disolvente, preferiblemente acetonitrilo o cloruro de metileno, más preferiblemente cloruro de metileno.

- 10 Otra realización preferida se refiere a un procedimiento como se describió anteriormente, en el que las etapas 3 y 4 se llevan a cabo en el mismo disolvente seleccionado del grupo que consiste de acetonitrilo o cloruro de metileno.

Uso de intermedio (4) para la preparación de compuesto seleccionado del grupo que consiste de un compuesto de la fórmula (I), (6), (6a), (7), (7a), (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (III'), (IIIa), (III''), (III'''), (IIIb), y (IV).

- 15 Otro aspecto se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I), preferiblemente del compuesto (Ia), preparado de acuerdo con un procedimiento que comprende las etapas como se describe en el párrafo 0 o párrafo 0 para la preparación de un compuesto de la fórmula (II).

Otro aspecto se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I), preferiblemente del compuesto (Ia), preparado de acuerdo con un procedimiento que comprende las etapas como se describe en el párrafo 0 o párrafo 0 para la preparación de un compuesto de la fórmula (III) o (III').

- 20 Otro aspecto se refiere al uso de un compuesto de la fórmula (I), preferiblemente del compuesto (Ia), preparado de acuerdo con un procedimiento que comprende las etapas como se describe en el párrafo 0 o párrafo 0 para la preparación de un compuesto de la fórmula (IV).

Definiciones

- 25 El término "alquilo" como se utiliza aquí se refiere a grupos hidrocarbilo lineales, ramificados o cíclicos. La definición alquilo C_1 - C_6 abarca el rango más amplio definido aquí para un grupo alquilo. Los alquilos preferidos son alquilo C_1 - C_4 , más preferidos alquilo C_1 - C_3 , incluso más preferidos 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.

- 30 El término "cicloalquilo" como se utiliza aquí se refiere a un grupo hidrocarbilo monocíclico, saturado que tiene 3 a 9 (cicloalquilo C_3 - C_9) y preferiblemente 3 a 6 miembros del anillo de carbono (cicloalquilo C_3 - C_6), por ejemplo (pero no limitado a) ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Esta definición también aplica a cicloalquilo como parte de un sustituyente compuesto, por ejemplo cicloalquilalquilo etc., a menos que se defina en otra parte.

El término "halógeno" como se utiliza aquí se refiere a elementos del 7º grupo principal de la tabla periódica y sus radicales, preferiblemente flúor, cloro, bromo y yodo y sus radicales. Los halógenos más preferibles son cloro y flúor.

- 35 El término "alquilo halogenado" o "ciclopropilo halogenado" u otros grupos "halogenados" o grupos "halogenados" similares como se utiliza aquí se refieren a unidades estructurales alquilo/cicloalquilo/ciclopropilo etc., en los que por lo menos un (1) átomo de hidrógeno adherido a un átomo de carbono se reemplaza por un halógeno, preferiblemente seleccionado de F, Cl, I, o Br, más preferiblemente seleccionado de F o Cl. De esta manera, la forma halogenada de una unidad estructural alquilo que tiene n átomos de carbono y, de esta manera, $2n+1$ hidrógeno, puede tener entre 1 y $2n+1$ sustituciones de halógeno, es decir 1, 2, o 3 hidrógenos de una unidad estructural de metilo cada uno se reemplaza por un halógeno, 1, 2, 3, 4 o 5 hidrógenos de una unidad estructural etilo cada uno se reemplaza por un halógeno, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 hidrógenos de una unidad estructural propilo cada uno se reemplaza por un halógeno, o 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 hidrógenos de una unidad estructural butilo cada uno

se reemplaza por un halógeno. En una realización preferida, todos los hidrógenos de una unidad estructural alquilo se reemplazan por halógeno (unidad estructural perhalogenada). Más preferiblemente, todos los halógenos de una unidad estructural perhalogenada se seleccionan de Cl o F o una combinación de los mismos. Incluso más preferiblemente, todos los hidrógenos de una unidad estructural alquilo se reemplazan por F. De esta manera, la forma halogenada de una unidad estructural ciclopropilo que tiene 5 hidrógenos puede tener 1, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de halógeno, preferiblemente seleccionadas de F o Cl o combinaciones de las mismas, más preferiblemente la unidad estructural es ciclopropilo perfluorinado.

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

De acuerdo con la invención, "heterocicloalquilo" es un sistema de anillo carbocíclico con por lo menos un anillo en el que por lo menos un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo, preferiblemente por un heteroátomo del grupo que consiste de N, O, S, P, B, Si, Se y que es saturado, insaturado o heteroaromático donde la unión a la estructura del núcleo de un compuesto descrito aquí se ubica sobre un átomo del anillo. A menos que se defina de otra forma, el anillo heterocíclico comprende preferiblemente 3 a 9 átomos del anillo, en particular 3 a 6 átomos del anillos, en el que 1 a 5 átomos del anillo son átomos de carbono siempre que uno o más, preferiblemente 1 a 4, en particular 1, 2 o 3, átomos del anillo son heteroátomos en el anillo heterocíclico. Preferiblemente, un heteroátomo en el anillo se selecciona del grupo que consiste de N, O y S, donde, sin embargo, dos átomos de oxígeno no deben estar 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 heterocíclico o el anillo heterocíclico se sustituye opcionalmente, se puede fusionar con otros anillos carbocíclico o heterocíclico. En el caso de opcionalmente heterocíclico sustituido, la invención también abarca sistemas policíclicos tales como, por ejemplo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo o 1-azabicyclo[2.2.1]heptilo. En el caso de heterocíclico sustituido opcionalmente, la invención también abarca sistemas espirocíclicos, tales como, por ejemplo, 1-oxa-5-azaspiro[2.3]hexilo.

De acuerdo con la invención, el "alquilcicloalquilo" es un grupo mono-, bi- o tricíclico cicloalquilo que se sustituye por uno o uno más grupos alquilo, preferiblemente en el que la suma de átomos de carbono en la parte cicloalquilo y alquilo del sustituyente está entre 4 a 15 o 4 a 9 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, etilciclopropilo, isopropilciclobutilo, 3-metilciclopentilo y 4-metilciclohexilo. También preferiblemente son alquilcicloalquilos que tienen 4, 5 o 7 átomos de carbono, tal como, inter alia, etilciclopropilo o 4-metilciclohexilo. Preferiblemente, la parte alquilo de un sustituyente alquilcicloalquilo es C₁ o un alquilo C₂ (-CH₃ o -C₂H₅).

De acuerdo con la invención, "cicloalquilalquilo" es un grupo alquilo que se sustituye por uno o más mono-, bi- o tricíclico cicloalquilos, preferiblemente en el que la suma de átomos de carbono en la parte cicloalquilo y alquilo del sustituyente está entre 4 a 15, más preferiblemente entre 4 a 9 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y ciclopentiletilo. Es también preferiblemente cicloalquilalquilos que tienen 4, 5 o 7 átomos de carbono tal como, inter alia, ciclopropilmetilo o ciclobutilmetilo. Preferiblemente, la parte alquilo de a cicloalquilalquilo sustituyente es C₁ o a C₂ alquilenos (-CH₂- o -C₂H₄-).

De acuerdo con la invención, "arilo" es un grupo hidrocarbilo (arilo) aromático. Preferiblemente, un grupo arilo se refiere a un arilo C₆-C₁₄, es decir un grupo arilo que tiene entre 6 y 14 átomos de carbono en el anillo. También de acuerdo con la invención "heteroarilo" se refiere a un grupo aromático que comprende por lo menos un átomo del anillo en el heteroátomo individualmente seleccionado del grupo que consiste de O, N, P y S (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o incluso más átomos del anillo en el heteroátomo aunque se prefiere heteroarilo con 1, 2, 3 o 4 átomos del anillo en el heteroátomo). La definición heteroarilo C₅-C₁₄ se refiere a un grupo arilo que comprende por lo menos un átomo del anillo en el heteroátomo individualmente seleccionado del grupo que consiste de O, N, P y S mientras que la suma de átomos del anillos, incluye por lo menos un átomo del anillo en el heteroátomo como se definió anteriormente, está entre 5 y 14. Por ejemplo, el término heteroarilo C₅ incluye furano (1 átomo de oxígeno del anillo y 4 átomos de carbono en el anillo) o imidazol (2 átomos de nitrógeno del anillo y 3 átomos de carbono en el anillo). Los compuestos de arilo más preferidos son arilo C₆, C₅-heteroarilo o C₆-heteroarilo. Ejemplos son fenilo, cicloheptatrienilo, ciclooctatetraenilo, naftilo y antraceno; 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo; 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo y 1,2,4-triazin-3-ilo.

De acuerdo con la invención, "arilalquilo" y "heteroarilalquilo" es un grupo alquilo (cadena alquilenos) que se sustituye por uno o más grupos arilo o uno o más grupos heteroarilo, respectivamente. La cadena alquilenos tiene preferiblemente entre 1 y 6 átomos de carbono (cadena de alquilenos C₁-C₆), preferiblemente entre 1 y 3 átomos de carbono. La definición del grupo arilalquilo abarca el rango más amplio definido aquí para un grupo arilalquilo que tiene un total de 7 a 20 átomos en la combinación de sistema de anillo arilo y la cadena alquilenos. Los arilalquilos preferidos son arilalquilo C₇-C₉, por ejemplo, arilo C₆-alquilo C₁-C₃ tal como bencilo (-CH₂-C₆H₅), feniletilo (-CH₂-CH₂-C₆H₅) o fenilpropilo (-CH₂)₃-C₆H₅). La definición de grupo heteroarilalquilo C₆₋₂₀ abarca el rango más amplio definido

aquí para un grupo heteroarilalquilo que tiene un total de 6 a 20 átomos en la combinación de sistema de anillo heteroarilo y la cadena alquileo, en la que por lo menos 1 átomo del anillo en el sistema de anillo heteroarilo es un heteroátomo. Los heteroarilalquilos preferidos son arilalquilo C₆-C₉, por ejemplo, heteroarilo C₅-alquilo C₁-C₃ tal como pirrol-2-il-metil (-CH₂-C₄NH₄) o heteroarilo C₆-alquilo C₁-C₃ tal como 2-piridin-2-il-metil (-CH₂-C₅NH₄).

- 5 De acuerdo con la invención, el "alquilarilo" es un grupo arilo que se sustituye por uno o más grupos alquilo, preferiblemente grupo(s) alquilo C₁-C₆, más preferiblemente grupo(s) alquilo C₁-C₃. La definición de grupo alquilarilo C₇-C₂₀ abarca el rango más amplio definido aquí para un alquilarilo que tiene un total de 7 a 20 átomos en el sistema de anillo y grupo(s) alquilo, preferiblemente alquilarilo C₇-C₉, tal como alquilo C₁-C₃-arilo C₆. específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de tolilo (-C₆H₄-CH₃), etilfenilo (-C₆H₄-C₂H₅), o 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo.

- 10 De forma similar, un grupo "alquilheteroarilo" es un grupo heteroarilo como se define aquí que se sustituye por uno o más grupo(s) alquilo. La definición de grupo alquilheteroarilo C₆-C₂₀ abarca el rango más amplio definido aquí para un alquilheteroarilo que tiene un total de 6 a 20 átomos en el sistema de anillo heteroarilo y grupo(s) alquilo, que individualmente son preferiblemente grupo(s) alquilo C₁-C₆, más preferiblemente grupo(s) alquilo C₁-C₃.
15 Preferiblemente el alquilheteroalquilo es alquilheteroarilo C₆-C₉. Por ejemplo, alquilo C₁-C₃-heteroarilo C₆, tal como 2-metil-piridil (-C₅NH₃-CH₃), 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, que tiene preferiblemente 2 a 7 átomos de carbono (-C(=O)-alquilo C₁-C₆), tal como metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, sec-butilcarbonilo y terc-butilcarbonilo. Los alquilcarbonilos preferibles tienen 1 a 4 átomos de carbono (alquilo C₁-C₃-C(=O)).

De acuerdo con la invención, "alquilaldehído" es un alquilo de cadena recta o ramificada sustituido con un grupo C(=O)H (-alquil-CH(=O)), que tiene preferiblemente 2 a 7 átomos de carbono (-alquilo C₁-C₆-CH(=O)). Los alquilcarbonilos preferibles tienen 2 a 4 átomos de carbono (-alquilo C₁-C₃-CH(=O)).

- 25 De acuerdo con la invención, "aminoalquilo", "alquilaminoalquilo" (amina secundaria) y "aminocarbonilalquilo", respectivamente, se refieren a amino (-NH₂), aminoalquilo (-NHalquilo) y (-C(=O)-NH₂), respectivamente, cadenas de alquileo sustituidas. Preferiblemente, el alquilo en los tres sustituyentes amino listados es alquilo C₁-C₆, más preferiblemente alquilo C₁-C₄, por ejemplo, alquilamino C₁ se refiere a -CH₂-NH₂, alquilamino C₁-C₁-alquilo se refiere a -CH₂-NH-CH₃, y C₁-alquilcarbonilamino se refiere a -CH₂-C(=O)-NH₂.

- 30 Grupos "opcionalmente sustituidos" como se utiliza aquí preferiblemente se sustituyen por 1, 2, 3, 4, 5, preferiblemente por 1 o 2 independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, nitro, amino, halógeno, alcoxi C₁-C₃, ciano, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo C₁-C₄, alquilcarbamoilo C₁-C₄, cicloalquilcarbamoilo C₄-C₆ y fenilo.

El experto en la técnica es consciente de que los términos "un" o "una", como se utilizan en la presente solicitud, pueden, dependiendo de la situación, significar "uno (1)" "uno (1) o más" o "por lo menos un (1)".

- 35 No se incluyen aquí estructuras químicas y combinaciones de realizaciones que sean contrarias a las leyes naturales y que por lo tanto el experto en la técnica excluiría con base en su conocimiento experto. Se excluyen estructuras de anillo que tienen tres o más átomos de oxígeno adyacentes, por ejemplo.

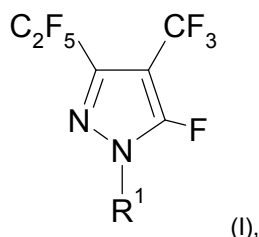
- "Intermedio" como se utiliza aquí describe las sustancias que se producen en el procedimiento de acuerdo con la invención y se preparan para un procesamiento químico adicional y se consumen o se utilizan aquí con el fin de convertirse en otra sustancia. Los intermedios a menudo se pueden aislar y almacenar de forma intermedia o se utilizan sin aislamiento previo en la etapa de reacción subsiguiente. El término "intermedio" también abarca los intermedios generalmente inestables y de corta duración que se ocurren transitoriamente en reacciones de etapas múltiples (reacciones escalonadas) ya que se puede asignar mínimos locales en el perfil energético de la reacción.

- 40 Los compuestos de la invención pueden estar presentes como mezclas de cualquier forma isomérica posible, especialmente de estereoisómeros, por ejemplo isómeros E y Z, isómeros treo y eritro, e isómeros ópticos, pero si es apropiado también de tautómeros. Se divulgan tanto los isómeros E como Z describen y reivindican, como son los isómeros treo y eritro, también los isómeros ópticos, cualquier mezcla de estos isómeros, y también las posibles formas tautómeras.

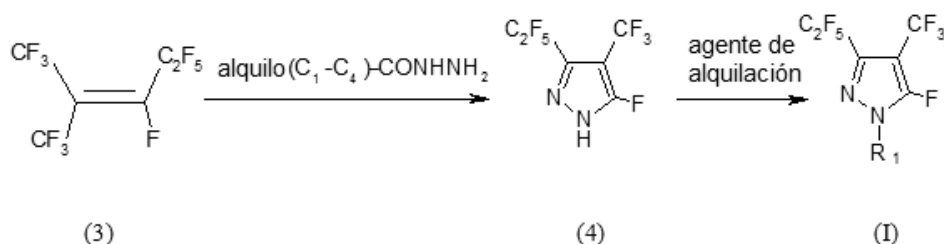
Descripción detallada

- 50 En lo siguiente, se describen con mayor detalle la invención y diversas realizaciones de la invención. Es evidente para el experto en la técnica que todas las realizaciones pueden estar presentes solas o en combinación.

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



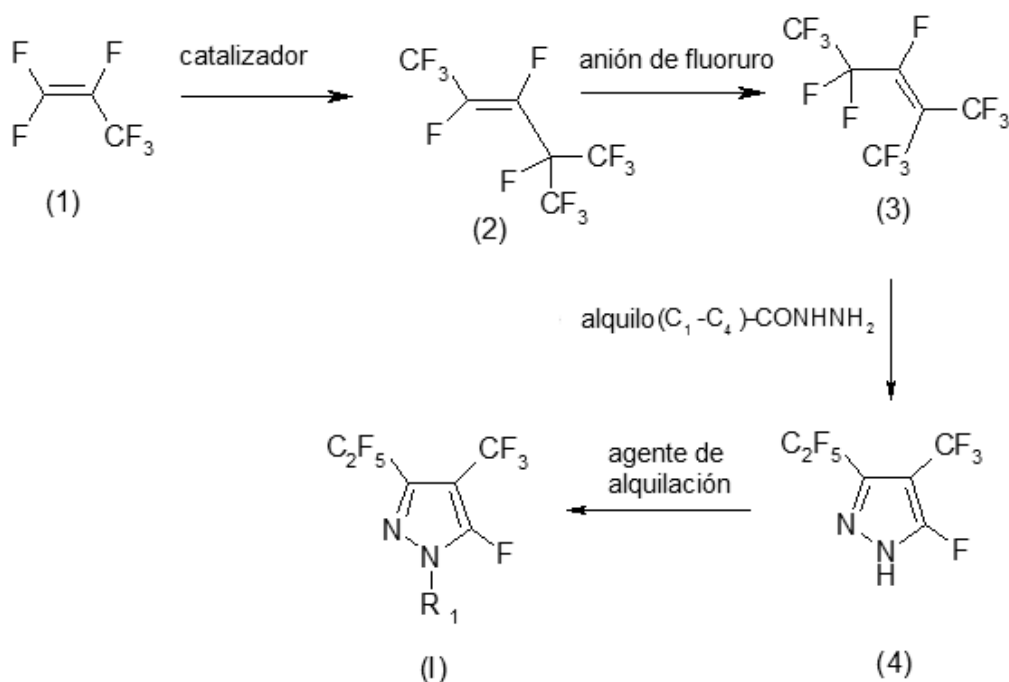
en la que R¹ es alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo, se puede preparar en alta pureza y en un procedimiento corto y simple al hacer reaccionar un compuesto (3) con alquilo C₁-C₄-CONHNH₂ para preparar 3-perfluoroetil-4-perfluorometil-5-fluoro-pirazol (intermedio (4)) y hacer reaccionar adicionalmente el intermedio (4) con un agente de alquilación C₁-C₄, preferiblemente un agente de metilación, para preparar un compuesto de la fórmula (I):



en la que R¹ representa alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo.

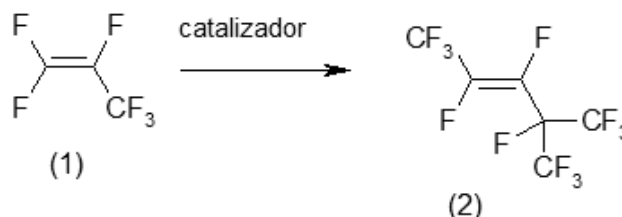
Wayne y col J. of Organic Chemistry 45 (1980) 3172-3176 (alkylation of unsubstituted pyrazole, página 3173 y 3174), Hase y col 37 (1904) Chemische Berichte, 3228-3238 (alkylation of piperidine, página 3233) y documento WO 2010/123999 (alquilación de pirazol no sustituido, páginas 31 y 35) describen etapas de alquilación. Sin embargo, la alquilación de pirazoles sustituidos no asimétricamente usualmente procede con formación de dos regioisómeros. La composición de la mezcla depende de la naturaleza del sustrato, reactivos de alquilación y condiciones de reacción. De forma sorprendente, la alquilación de este pirazol pobre en electrones procede con buen rendimiento y alta regioselectividad (véase, por ejemplo, WO 2011012620).

En una realización preferida, los 5-fluoro-1H-pirazoles de fórmula general (I) se puede preparar en alta pureza y en un procedimiento corto y simple al hacer reaccionar hexafluoropropeno (intermedio (1)) con perfluoro-4-metil-2-penteno (intermedio (2)), isomerizar intermedio (2) a perfluoro-2-metil-2-penteno (intermedio (3)), hacer reaccionar el intermedio (3) con alquilo C₁-C₄-CONHNH₂ para preparar 3-perfluoroetil-4-perfluorometil-5-fluoro-pirazol (intermedio (4)) y hacer reaccionar adicionalmente el intermedio (4) con un agente de alquilación C₁-C₄, preferiblemente un agente de metilación, para preparar un compuesto de la fórmula (I):



Los términos "catalizador" y "agente de alquilación" son como se define en los párrafos 0 y 0.

Etapas 1: Dimerización de Hexafluoropropeno



Normalmente, la reacción se lleva a cabo en la presencia de un catalizador tal como un donante de fluoruro (F^-) (por ejemplo, $\text{Me}_4\text{N}^+\text{F}^-$, $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$, NaF , KHF_2 , KF o CsF). Los catalizadores preferidos son KHF_2 , KF y CsF , más preferiblemente KF o CsF .

Los solventes típicos son solventes polares como Glima (glicoléteres tales como monoglicoléter de la fórmula alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ o bencilo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ o fenilo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, dialquiléter de la fórmula alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o ésteres de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$, preferiblemente dimetoxietano), acetonitrilo, DMF (dimetilformamida), DMA (dimetilacetamida), N-metilpirrolidona, sulfolano, benzonitrilo, dimetoxietano, dietilenglicoldimetiléter. La temperatura de reacción está entre 10°C y 50°C , preferiblemente entre 20°C y 40°C .

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

Aunque se pueden realizar etapas de purificación para el dímero (2) y/o eliminación o intercambio de disolvente después de la Etapa 1 puede ocurrir antes de la Etapa 2, Etapa 1 y la Etapa 2 se puede realizar como una reacción en un tubo.

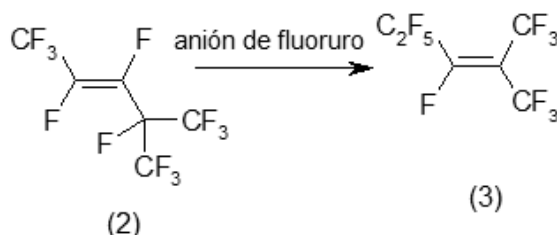
Una "reacción en un solo tubo", siempre y cuando no se indique lo contrario, se refiere a dos etapas de reacción (por ejemplo Etapa 3 y Etapa 4) que se llevan a cabo sin etapas de purificación intermedias después de la primera etapa de reacción y antes de realizar la segunda etapa y/o sin la necesidad de intercambiar el disolvente.

"Etapas sin purificación" como se utiliza en la presente solicitud se refiere a la ausencia de etapas de purificación seleccionadas del grupo que consiste de eliminación de más del 10% del disolvente de una mezcla de reacción mediante evaporación, por ejemplo bajo presión reducida y/o calentamiento, cristalización de un intermedio o compuesto resultante de una etapa de reacción en un disolvente diferente del disolvente de la mezcla de reacción o cromatografía.

"Disolvente de intercambio", como se utiliza en la presente solicitud, significa que no se agrega cantidades mayores de un disolvente de una clase diferente a una mezcla de reacción. "Sin mayor cantidad" se refiere a un volumen de menos del 50% en volumen con base en el 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 intercambio de disolvente incluso si parte del disolvente de la mezcla de reacción, tal como 50% de volumen del disolvente de una mezcla de reacción, se eliminó, por ejemplo mediante separación de fase. Sin embargo, la adición 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 como un intercambio de disolvente incluso si el cloruro de metileno no se elimina antes de la adición de acetonitrilo. También considerada como intercambio de disolvente es la eliminación de por lo menos 95% de volumen de un primer disolvente (por ejemplo acetonitrilo) en una mezcla de reacción después de la primera etapa de reacción, por ejemplo, mediante separación de fase, seguida al agregar un disolvente de una clase diferente, por ejemplo, diclorometano.

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

Etapas 2: Isomerización de perfluoro-4-metil-2-penteno (dímero inactivo) a perfluoro-2-metil-2-penteno



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

Se pueden utilizar NaF, KF, KHF₂, AlF₃ o Cs F en combinación con un catalizador auxiliar que comprende uno o más de etilenglicoldimetiléter, sulfolano, 15-corona éter-5 y 18-corona éter-6, sales de amonio cuaternario como (fluoruros, difluorhidratos de tetraalquilamonio (por ejemplo difluorhidratos alcalinas tales como KHF₂) clorhidrato o bromhidrato) o sales de tetra-alquilfosfonio C₁-C₆ o sales de tetrafenilfosfonio como Ph₄P Cl, Ph₄P Br, Ph₄P Br o Ph₄P HF₂.

Los donantes de fluoruro preferidos son NaF, KF, KHF₂, CsF, AlF₃ más preferible KF.

La isomerización se produce normalmente a una temperatura elevada entre 25 y 60°C a presión normal, pero la reacción se puede realizar a una presión de hasta 6 bar y a una temperatura entre 60 y 80°C.

Normalmente, los solventes son solventes polares como glicol, acetonitrilo, DMF, DMA, benzonitrilo, dimetiloetano o dietilenglicoldimetiléter o combinaciones de los mismos. Los solventes más preferibles son acetonitrilo, DMF o DMA.

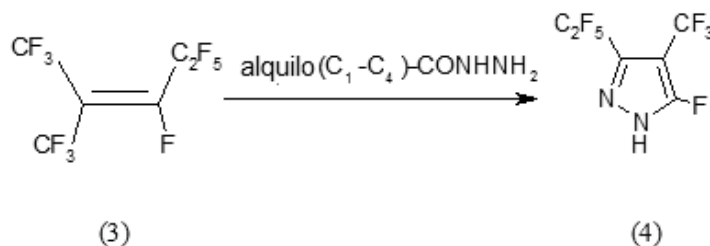
El tiempo de reacción está usualmente entre 1 h y 10 h tal como entre 2 h y 8 h.

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

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

Aunque pueden ocurrir las etapas de purificación para el intermedio (3) y/o intercambio de disolvente después de la Etapa 2 antes de la Etapa 3; la Etapa 1 a Etapa 3; o Etapa 2 y Etapa 3 se pueden realizar como una reacción de un solo tubo, es decir sin etapas de purificación para el intermedio (2) y/o intermedio (3) antes de realizar la Etapa 3 y/o sin la necesidad de intercambiar el disolvente antes de realizar la Etapa 2 y Etapa 3 o antes de realizar la Etapa 3, respectivamente.

Etapas 3: Reacción de perfluoro-2-metil-2-penteno (3) con alquilo (C₁-C₄)-CONHNH₂



En general, la reacción se lleva a cabo en un disolvente. Los solventes típicos son

- alcanos, como hexanos preferiblemente ciclohexano o metilciclohexano;
- haloalcanos, preferiblemente diclorometano, dicloroetano;
- alcoholes, preferiblemente metanol, etanol, o isopropanol;
- nitrilos, preferiblemente acetonitrilo, o butironitrilo;
- amidas, preferiblemente DMF, o dimetilacetamida;
- éteres preferiblemente dietiléter, metil terc-butiléter, dimetoxietano, diglicol,
- benceno, tolueno, diclorobenceno, clorobenzenos.

Los solventes más preferidos son CH₃CN, DMF, diclorometano, etanol.

La temperatura de reacción puede variar entre 10 a 60°C, preferiblemente entre 20 a 40°C.

Normalmente, la reacción se puede llevar a cabo bajo presión estándar (alrededor de 1.013 bar, por ejemplo, entre 0.7 y 1.3 bar). Sin embargo, en el caso de reactivos volátiles como MeBr y MeI, la reacción también se puede llevar a cabo bajo alta presión tal como entre 2 a 6 bar.

Normalmente, la relación entre el intermedio (3) y la Acilhidrazina está entre 1:1 y 1:2, preferiblemente entre 1:1,3 y 1:1,5.

Preferiblemente, el alquilo C₁-C₄-CONHNH₂ es C₃H₇-CONHNH₂.

El tiempo de reacción no es de importancia crítica y puede depender del volumen de reacción, preferiblemente, está dentro del rango de 1 h a 10 h, más preferiblemente dentro del rango de 1 h a 5 h.

Aunque se pueden realizar etapas de purificación para el intermedio (4) y/o puede ocurrir eliminación o intercambio de disolvente después de la Etapa 3 antes de la Etapa 4, se puede realizar la Etapa 1 a Etapa 4 o Etapa 2 a Etapa 4

o Etapa 3 y Etapa 4 como una reacción de un solo tubo, es decir sin etapas de purificación para el dímero (2) y/o intermedio (3) y/o intermedio (4) antes de realizar la Etapa 4 y/o sin la necesidad de eliminar o intercambiar el disolvente antes de realizar la Etapa 4.

Etapa 4: Reacción de intermedio (4) con un agente de alquilación

- 5 La reacción de intermedio (4) con un agente de alquilación C_1 - C_4 , preferiblemente un agente de metilación, para preparar un compuesto de la fórmula (I) se menciona aquí como etapa 4.

Los agentes de alquilación típicos son bromuros de alquilo, yoduros de alquilo o dialquilsulfatos o trialquilsulfatos tales como CH_3Cl , CH_3Br , CH_3I , $(CH_3)_2SO_4$ o $(CH_3O)_3PO$. En una realización preferida, el agente de alquilación es CH_3Br , CH_3I , $(CH_3)_2SO_4$.

- 10 Normalmente, la relación entre el intermedio (4) y el agente de alquilación está entre 1:1 y 1:2, preferiblemente entre 1:1,1 y 1:1,5.

La reacción de alquilación se puede realizar en diferentes solventes tales como

- alcanos, como hexanos por ejemplo ciclohexano o metilciclohexano;
- haloalcanos, preferiblemente diclorometano, dicloroetano;
- 15 - alcoholes, preferiblemente metanol, etanol, o isopropanol;
- nitrilos, preferiblemente acetonitrilo, o butironitrilo;
- amidas, preferiblemente dimetilformamida, o dimetilacetamida;
- éteres como dietiléter, metil terc-butiléter, dimetoxietano, diglima,
- benceno, tolueno, diclorobenceno, clorobencenos
- 20 - lactamas tales como N-metilpirrolidona (NMP).

Los solventes más preferidos son dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), diclorometano (CH_2Cl_2) o acetonitrilo (CH_3CN).

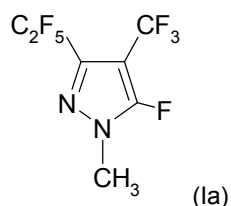
En una realización preferida, la reacción de alquilación se lleva a cabo en la presencia de una base débil orgánica o inorgánica. Las bases preferidas son Li_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NEt_3 .

- 25 En general, el tiempo de reacción no es de importancia crítica y puede depender del volumen de reacción, la reactividad de los reactivos de alquilación, preferiblemente, está dentro del rango de 3 h a 20 h, más preferiblemente dentro del rango de 1 h a 5 h.

Usualmente, la alquilación ocurre a presión normal, por ejemplo, a alrededor de presión estándar (alrededor de 1.013 bar, por ejemplo, entre 0.7 y 1.3 bar). Sin embargo, en el caso de reactivos volátiles como CH_3Br , la reacción

- 30 también se puede llevar a cabo bajo alta presión tal como entre 2 a 6 bar.

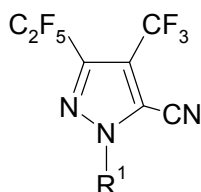
Una realización particularmente preferida de la presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuesto de la fórmula (Ia)



- 35 partiendo de perfluoro-2-metil-2-penteno (3) o hexafluoropropeno (1) que comprenden las etapas descritas anteriormente aquí.

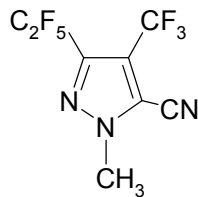
Etapa 5

En una Etapa 5, el compuesto de la fórmula (I), preferiblemente el compuesto (Ia), se puede transformar en su análogo de CN de la fórmula (6) o (6a), respectivamente



(6),

en la que R¹ es alquilo (C₁-C₄), preferiblemente, un compuesto de la fórmula (6) es un compuesto de la fórmula (6a):



(6a),

- 5 al hacer reaccionar el compuesto (I), preferiblemente el compuesto (Ia), con un donante de CN tal como cianuros alcalinos (por ejemplo, NaCN, KCN, CsCN, o CuCN).

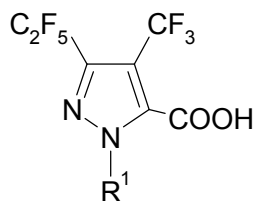
Los solventes típicos son acetonitrilo, DMF, DMA, N-metilpirrolidona (NMP), Sulfolano, dimetoxietano, diglima. Los solventes preferidos son acetonitrilo, DMF o DMA.

Normalmente, la temperatura para esta reacción está entre 30°C y 120°C, preferiblemente entre 40°C y 110°C, más preferiblemente por encima de 60°C tal como entre 60°C y 120°C o entre 60°C y 100°C.

- 10 En general, el tiempo de reacción no es de importancia crítica y puede depender del volumen de reacción. Preferiblemente, el tiempo de reacción está entre 2 h y 8 h, más preferiblemente entre 4 y 8 h.

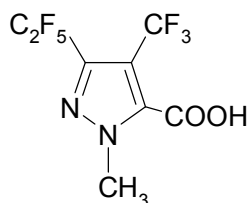
Etapas 6

- 15 En una Etapa 6, un compuesto de la fórmula (6), preferiblemente (6a), se puede transformar se un análogo de ácido carboxílico de la fórmula (7), preferiblemente fórmula (7a), respectivamente, de acuerdo con las etapas de hidrólisis conocidas en la técnica:



(7),

en la que R¹ es alquilo C₁-C₄, preferiblemente un compuesto de la fórmula (7) es un compuesto de la fórmula (7a):



(7a).

- 20 La conversión de un grupo ciano (-CN) en un grupo carboxílico (-COOH) se lleva a cabo generalmente bajo condiciones ácidas o básicas.

- 25 Para la hidrólisis ácida, se da preferencia a ácidos minerales, por ejemplo H₂SO₄, HCl, HSO₃Cl, HF, HBr, HI, H₃PO₄ o ácidos orgánicos, por ejemplo CF₃COOH, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico. La reacción se puede acelerar mediante la adición de catalizadores, por ejemplo FeCl₃, AlCl₃, BF₃, SbCl₃, NaH₂PO₄. La reacción asimismo se puede realizar sin adición de ácido, solo en agua.

- 30 La hidrólisis básica 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 Na₂CO₃, K₂CO₃ y acetatos de metal alcalino, por ejemplo NaOAc, KOAc, LiOAc y alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo NaOMe, NaOEt, NaOt-Bu, KOt-Bu de bases orgánicas tales como trialquilaminas, alquilpiridinas, fosfazenos y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno (DBU). Se da preferencia a las bases inorgánicas, por ejemplo NaOH, KOH, Na₂CO₃ o K₂CO₃. Para generar la forma ácida protonada de fórmula (7) o (7a), respectivamente, se debe seguir una siguiente etapa de acidificación.

Normalmente, los ácidos inorgánicos adecuados para llevar a cabo la acidificación después de completar la hidrólisis básica es cualquier ácido que sea más fuerte que la forma desprotonada de un compuesto de fórmula (7) o (7a), respectivamente. Se prefieren ácidos minerales, por ejemplo H_2SO_4 , HCl , HF , HBr , HI , H_3PO_4 o ácidos orgánicos, por ejemplo CF_3COOH , ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico. Los ácidos preferidos para esta acidificación son HCl o H_2SO_4 .

La etapa de reacción se puede realizar en sustancia o en un disolvente. Se da preferencia a realizar la reacción en un disolvente. Los solventes adecuados se seleccionan, por ejemplo, del grupo que comprende agua, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol o butanol, hidrocarburos alifáticos y aromáticos, por ejemplo n-hexano, benceno o tolueno, que pueden estar sustituidos con flúor y átomos de cloro, tales como cloruro de metileno, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno; éteres, por ejemplo éter de dietilo, éter de difenilo, éter de metil terciobutilo, éter de isopropil etilo, dioxano, diglima, dimetilglicol, dimetoxietano (DME) o THF; nitrilos tales como metil nitrilo, butil nitrilo o fenil nitrilo; amidas como dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona o mezclas de dichos solventes, se da particular preferencia a agua, acetónitrilo, diclorometano y alcoholes (etanol). Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en agua. La etapa de procedimiento de la invención se desarrolla en general bajo presión estándar. Alternativamente, sin embargo, también es posible trabajar bajo vacío o bajo presión elevada (por ejemplo reacción en un autoclave con HCl acuoso).

El tiempo de reacción, de acuerdo con el tamaño de tanda y la temperatura, se puede seleccionar dentro de un rango entre 1 hora y varias horas tal como entre 1 h y 30 h, preferiblemente entre 3 h y 20 h.

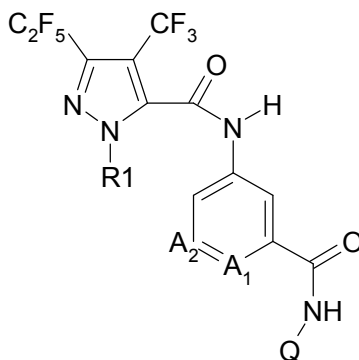
Se da preferencia a la conversión por medio de hidrólisis básica, seguido de una acidificación.

La etapa de procedimiento de la invención se realiza preferiblemente dentro de un rango de temperatura desde 20°C hasta 150°C , más preferiblemente a temperaturas de 30°C a 110°C , aún más preferiblemente a 30°C a 80°C .

En general el tiempo de reacción, de acuerdo con el tamaño de tanda y la temperatura, se puede seleccionar dentro de un rango entre 1 hora y varias horas tal como entre 1 h y 30 h, preferiblemente entre 3 h y 20 h.

Compuestos de la fórmula (II)

La presente invención también se refiere a un procedimiento para producir un compuesto insecticida de la fórmula (II), preferiblemente de la fórmula (II'), más preferiblemente de la fórmula (IIa), con base en la preparación de compuestos de la fórmula (I). Los compuestos de la fórmula (II), por ejemplo, se conocen del documento WO 2010/051926.



(II)

en la que

R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, preferiblemente metilo; y

A_1 es C-R^2 ; y

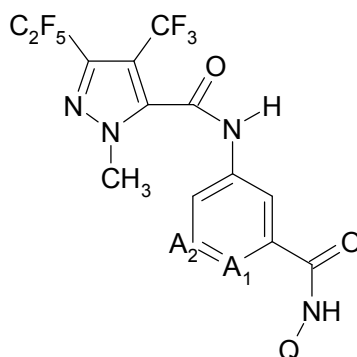
R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN , NO_2 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente halogenado, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente halogenado, alquilsulfinilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente halogenado o *N*-ciclopropilaminocarbonilo ($-\text{C}(=\text{O})\text{-NH-ciclopropilo}$); preferiblemente 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 preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN , NO_2 , metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, o pentafluoroetoxi, preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, aún más preferiblemente cloro; y

A₂ es C-R³ o nitrógeno; y

R³ es hidrógeno, metilo, flúor o cloro, preferiblemente hidrógeno; y

Q es hidrógeno, ciano, hidroxilo, formilo o uno de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, alquinilo C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₉, heterocicloalquilo C₃-C₉, alcoxi C₁-C₄, alquilocicloalquilo C₄-C₁₅, cicloalquilalquilo C₄-C₁₅, hidroxialquilo C₁-C₆, arilo C₆-alquilo C₁-C₃, heteroarilo C₅-C₆-alquilo C₁-C₃, aminoalquilo C₁-C₄, aminocarbonilalquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄-amino-alquilo C₁-C₄ que se sustituyen opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco, preferiblemente con uno o dos, más preferiblemente con uno, sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, nitro, amino, halógeno, alcoxi C₁-C₃, ciano, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilcarbamoilo C₁-C₄, cicloalquilcarbamoilo C₄-C₆ y opcionalmente independientemente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, hidroxycarbonilo, alquilcarbamoilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂ halogenado y fenilo sustituido con alcoxi C₁-C₂; preferiblemente Q es cicloalquilo C₃-C₆, o cicloalquilo C₃-C₆ que se sustituye con por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cloro, flúor, bromo, yodo, ciano y hidroxilo, o arilo C₆-alquilo C₁-C₃; más preferiblemente ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo o bencilo (-CH₂-C₆H₅);

preferiblemente, un compuesto de la fórmula (II) es un compuesto de la fórmula (II'):



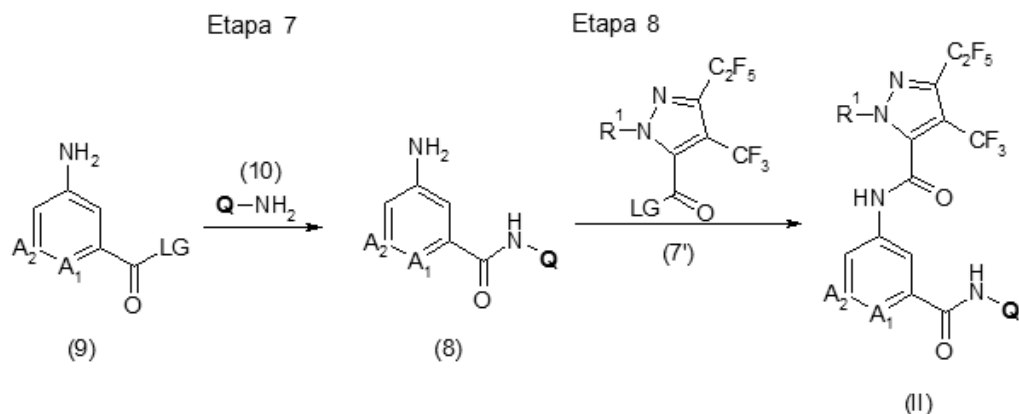
(II')

en la que A¹ y A² y Q son como se define para un compuesto de la fórmula (II), caracterizado porque el procedimiento comprende las etapas 3 y 4 como se describe en los párrafos 0 y 0 a 0.

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

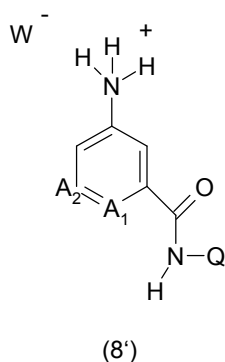
R ¹	A ₂	A ₁	Q
CH ₃	C-H	C-Cl	Bencilo

El nuevo e inventivo procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (II), preferiblemente (II'), más preferiblemente (IIa), se caracteriza porque el procedimiento comprende las etapas 3 y 4 como se describe en los párrafos 0 y 0 a 0. En una realización preferida, el procedimiento se caracteriza porque comprende las etapas 1 a 4 descritas en los párrafos 0 a 0. En otra realización preferida, el procedimiento comprende adicionalmente a las etapas 3 y 4 o adicionalmente a las etapas 1 a 4 opcionalmente la Etapa 5 y Etapa 6 como se describe en los párrafos 0 a 0 y opcionalmente, por la Etapa 8 posterior descrita adelante. Opcionalmente, el compuesto (8) en la Etapa 8 se puede producir por la reacción indicada en la Etapa 7 que se describe adelante:



en la que R¹ y A₁ y A₂ y Q tienen los significados descritos para los compuestos de la fórmula (II). LG es cualquier grupo saliente deseado, por ejemplo halógeno o un hidrato.

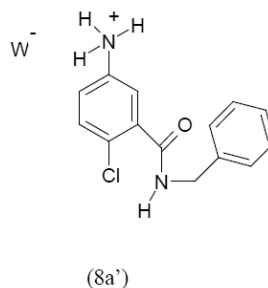
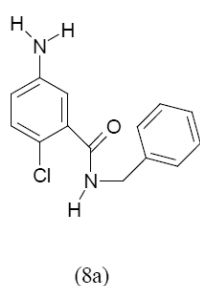
- 5 Normalmente, un derivado de amina de la fórmula (8) no solo se refiere a la amina sino también a su forma de sal (8)^{H⁺} W⁻ en la que W⁻ se selecciona de ⁻, Cl⁻, Br⁻, J⁻, HSO₄⁻, CH₃COO⁻, BF₄⁻, CH₃SO₃⁻, ácido toluensulfónico, CF₃COO⁻ o CF₃SO₃⁻.



- 10 en la que W⁻ se selecciona de ⁻, Cl⁻, Br⁻, J⁻, HSO₄⁻, CH₃COO⁻, BF₄⁻, CH₃SO₃⁻, ácido toluenosulfónico, CF₃COO⁻ o CF₃SO₃⁻.

De esta manera, una realización preferida se refiere a la reacción de la Etapa 8 en la que el compuesto de la fórmula (8) está presente en su forma de sal (8)^{H⁺} W⁻, en la que W⁻ se selecciona de ⁻, Cl⁻, Br⁻, J⁻, HSO₄⁻, CH₃COO⁻, BF₄⁻, CH₃SO₃⁻, ácido toluenosulfónico, CF₃COO⁻ o CF₃SO₃⁻.

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



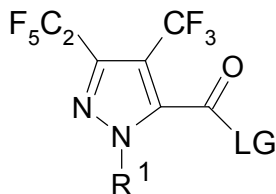
en la que

W⁻ (en el caso del compuesto (8a')) se selecciona del grupo que consiste de F⁻, Cl⁻, Br⁻, J⁻, HSO₄⁻, CH₃COO⁻, BF₄⁻, CH₃SO₃⁻, ácido toluenosulfónico, CF₃COO⁻ o CF₃SO₃⁻.

Etapa 8

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

(IIa), se puede sintetizar al hacer reaccionar aminas de la estructura general (8) (o sus sales) con el intermedio (7') que es una forma activada del derivado de ácido carboxílico de la fórmula (7), preferiblemente de la fórmula (7a). La reacción se puede llevar a cabo con o sin solventes. En esta etapa, se puede utilizar de forma similar una base adecuada.



(7')

en la que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferiblemente metilo.

Una forma activada del derivado de ácido carboxílico de la fórmula 7, preferiblemente la fórmula (7a), que se indica en el esquema de reacción de la Etapa 8 anterior al tener cualquier grupo saliente LG en el grupo -C(=O)LG g, abarca a) análogos de la fórmula (7) o (7a), respectivamente, en los que el OH del grupo COOH se reemplaza por un grupo saliente adecuado tal como halógeno; b) anhídratos de los compuestos de la fórmula (7) o (7a), respectivamente; o c) compuestos de la fórmula (7) o (7a), respectivamente en la presencia de un reactivo de acoplamiento cuya presencia activa el compuesto de la fórmula (7) o (7a), respectivamente, en el sentido de la presente invención, tal como dicitohexilcarbodiimida o 1-hidroxibenzotriazol. El experto es consciente de la preparación de grupos salientes adecuados de anhídratos de un ácido carboxílico o reactivos de acoplamiento adecuados para las reacciones de ácido/amina y la preparación de dichos compuestos. Los grupos salientes preferidos son haluros de ácido carboxílico tales como cloruros o fluoruros de ácido carboxílico.

Los haluros de ácido carboxílico cíclicos, inter alia que se representan por la estructura general (7'), se pueden preparar simplemente al hacer reaccionar un ácido carboxílico heterocíclico del compuesto (7) con reactivos de halogenación tales como cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, cloruro de fosforilo, cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo, etc. (Houben-Weil (1952) vol. VIII, p.463 ff.).

Los derivados de aminas de la fórmula (7) y sus sales se conocen en la técnica, están disponibles comercialmente o se pueden preparar en una forma conocida (véase, por ejemplo, documento WO 2010/051926).

La síntesis de carboxamidas representadas por la fórmula (II), preferiblemente (II'), más preferiblemente (IIa), sin embargo, también se llevan a cabo utilizando reactivos de acoplamiento tales como dicitohexilcarbodiimida y aditivos tales como 1-hidroxibenzotriazol (König y col., Chem. Ber. (1970), 788-798). También es posible utilizar 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 utilizan para llevar a cabo el procedimiento de síntesis son todos aquellos que son adecuados para la preparación de un enlace éster o amida (véase, por ejemplo, Bodansky y col., Peptide Synthesis, 2ª ed., Wiley & Sons, New York, 1976, Gross, Meienhofer, The Peptide: Analysis, Synthesis, Biology (Academic Press, New York, 1979).

Adicionalmente, los anhídridos mixtos se pueden utilizar también para la síntesis de (II), preferiblemente (II'), más preferiblemente (IIa) (véase, por ejemplo, Anderson y col., J. Am. Chem. Soc. (1967) 5012 - 5017). En este procedimiento es posible utilizar varios cloroformatos, tales como, por ejemplo, cloroformato de isobutilo, cloroformato de isopropilo. De forma similar, se puede utilizar cloruro de dietilacetilo, cloruro de trimetilacetilo y similares.

En general, la Etapa 8 se puede llevar a cabo opcionalmente/si es apropiado, en presencia de un diluyente/disolvente adecuado y, opcionalmente/si es apropiado, en presencia de un auxiliar de reacción básico adecuado.

El procedimiento de acuerdo con la invención se puede realizar en la presencia de un diluyente/disolvente. Los diluyentes útiles para este propósito incluyen todos los solventes orgánicos inertes, preferiblemente hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, por ejemplo éter de petróleo, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; hidrocarburos halogenados, por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano; éteres tales como éter de dietilo, éter de diisopropilo, éter de metil t-butilo, éter de metil t-amilo, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; cetonas tal como acetona, butanona, metil isobutil cetona o ciclohexanona; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o i-butironitrilo o benzonitrilo; amidas tales como N,N-di-metilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o hexametil-fosforamida, se utilizan más preferiblemente 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; e hidrocarburos halogenados, por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano; por ejemplo tolueno o clorobenceno.

El disolvente que se puede utilizar es cualquier disolvente que no afecte adversamente la reacción, tal como, por ejemplo, agua. Compuestos adecuados son hidrocarburos aromáticos tales como benceno o tolueno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo o tetraclorometano, éteres de cadena abierta o cíclicos tales como éter de dietilo, 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 solventes inertes tales como 1,3-dimetil-2-imidazolidinone; los solventes se pueden utilizar solos o en combinación de dos o más.

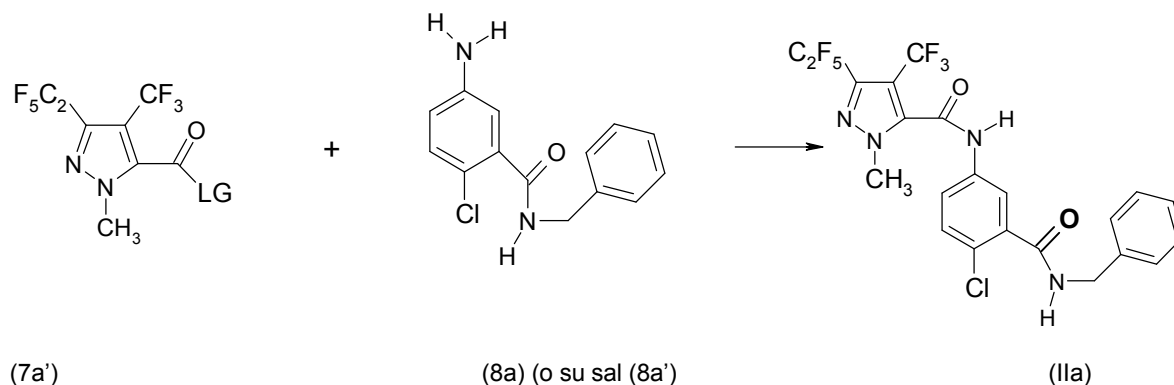
La base (auxiliar de reacción básica) utilizada puede ser un aceptor de ácido tal como una base orgánica tal como una base orgánica tal como trietilamina, etilidiisopropilamina, tri-n-butilamina, piridina y 4-dimetilaminopiridina; adicionalmente, se pueden utilizar las siguientes bases, por ejemplo: hidróxidos de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; carbonatos tales como hidrógeno carbonato de sodio y carbonato de potasio; fosfatos tales como hidrógeno fosfato 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 se pueden utilizar en relaciones de 0.01 a 5.0 equivalentes molares basados en (8) y (7'). Adicionalmente, el cianuro de plata (I) también se puede utilizar como base y activador (véase, por ejemplo, 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 la ausencia de un aceptor de ácido y el grupo saliente es Cl o F, más preferiblemente Cl.

En el contexto de la invención, "en ausencia de un aceptor de ácido" significa en ausencia de un aceptor de ácido distinto del reactivo de amina (8) o, en otras palabras, "en ausencia de un aceptor de ácido adicional, en el que "adicional" significa además del derivado de amina de la fórmula (8) (o sus sales (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 o compuestos de amina de acuerdo con la invención que reducen la resistencia de un ácido formado tal como sales, por ejemplo, cianuro de plata (AgCN), que son capaces de transformar ácidos fuertes que se forman durante la reacción (anión de grupo saliente más catión de hidrógeno) en sales insolubles y ácidos débiles (por ejemplo, HCl formado (si el grupo saliente es cloro) reacciona con AgCN con AgCl insoluble y con HCN débil).

Sorprendentemente, las carboxamidas de la fórmula (II) se pueden preparar 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 tratamiento final es más sencillo, ya que no se necesita un aceptor de ácido. Esto provoca menos o ninguna agua residual, un procedimiento de purificación más fácil sin aislamiento previo mediante la adición de un alcohol alifático en el mismo recipiente de reacción, y el procedimiento se puede ejecutar en una concentración más alta. El producto resultante luego se obtiene con una pureza sorprendente superior al 90% o incluso cerca del 100%, y con menos reactivo y esfuerzo, mientras que las condiciones previas en presencia de un aceptor de ácido generalmente conducen a una pureza cercana a menos del 90%. El procedimiento de acuerdo con la invención se vuelve económicamente más viable.

De esta manera, una realización preferida se refiere a una reacción para la producción de compuestos de la fórmula (IIa)



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

La temperatura de reacción adecuada está en el rango de -20°C hasta el punto de ebullición del disolvente

particular. En general, la temperatura de reacción está entre 70°C a 150°C, preferiblemente entre 80°C a 140°C, por ejemplo 100°C o alrededor de 100°C tal como 80°C a 130°C o 80°C a 120°C.

El tiempo de reacción está entre 1 min y 96 h dependiendo de la selección del volumen, reactivos, solventes y temperatura de reacción.

- 5 Para el procedimiento de la Etapa 8, en general entre 0.8 y 1.5 mol, preferiblemente 0.8 a 1.4 mol, 0.9 a 1.4 mol, cantidades equimolares o 1 a 1.2 mol de derivado de amina de la fórmula (8) o su sal, preferiblemente (8a) o (8a'), se utilizan por mol de los derivados de pirazol-carboxamida (7').

- 10 Una realización preferida se refiere a una reacción de un compuesto (8a) o su sal (8a'), respectivamente, con el compuesto (7'), en el que X es Cl y en el que la relación del compuesto (8a) (o su sal (8a')) y (7') en el que X es Cl está entre 1:1 o 1:1.3, preferiblemente entre 1:1 a 1:2 tal como entre 1:1 a 1:1 o incluso 1:1.

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

- 15 La reacción de la Etapa 8 en general se realiza bajo presión estándar. Sin embargo, es posible trabajar bajo presión elevada o reducida - en general entre 0.1 bar y 10 bar. Es preferible trabajar bajo presión reducida para eliminar HCl del volumen de reacción.

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

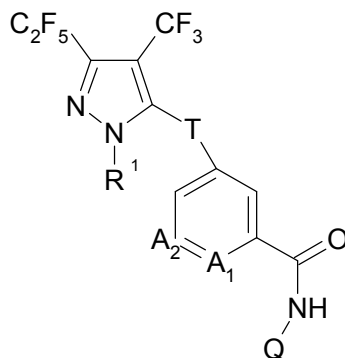
- 20 Más aún, el experto entenderá que también es posible hacer reaccionar un compuesto de fórmula (7') con un compuesto de la fórmula (8*), en el que la unidad estructural -C(=O)-NH-Q de los compuestos de la fórmula (8) se reemplaza por una unidad estructural C(=O)-OH o C(=O)-PG en un compuesto de la fórmula (8*), en la que PG significa cualquier grupo protector de un grupo carboxílico (por ejemplo, un éster metílico, es decir PG representa -O-metilo). La desprotección de la unidad estructural carboxílica del compuesto resultante (II*) de una reacción con un compuesto (8*) y/o la activación de la unidad estructural carboxílica y/acoplamiento con una amina para llegar a un compuesto de fórmula (II) son bien conocidos por un experto. Los compuestos de la estructura general (II*) se pueden sintetizar al hacer reaccionar una amina de la estructura general (7) con derivados de ácido carboxílico activados de estructura general (8*). A este respecto, se aplican las mismas condiciones para la elección del disolvente, las condiciones de reacción, el tiempo de reacción y los reactivos como para la síntesis de (II), descrita anteriormente.

Etapa 7

- 35 Los compuestos de la estructura general (8) se pueden sintetizar al hacer reaccionar una amina de la estructura general (10) con derivados de ácido carboxílico activados de la estructura general (9). En esta relación, aplican las mismas condiciones para la elección de disolvente, las condiciones de reacción, el tiempo de reacción y los reactivos como para la síntesis de (II), preferiblemente (II'), más preferiblemente (IIa), descritas en la Etapa 8 anterior.

Compuestos de la fórmula (III)

La presente invención también se refiere a un procedimiento para producir un compuesto insecticida de la fórmula (III) o (III') con base en la preparación de compuestos de la fórmula (I).



(III)

en la que

R¹ es alquilo (C₁-C₄), preferiblemente metilo; y

A₁ es C-R²;

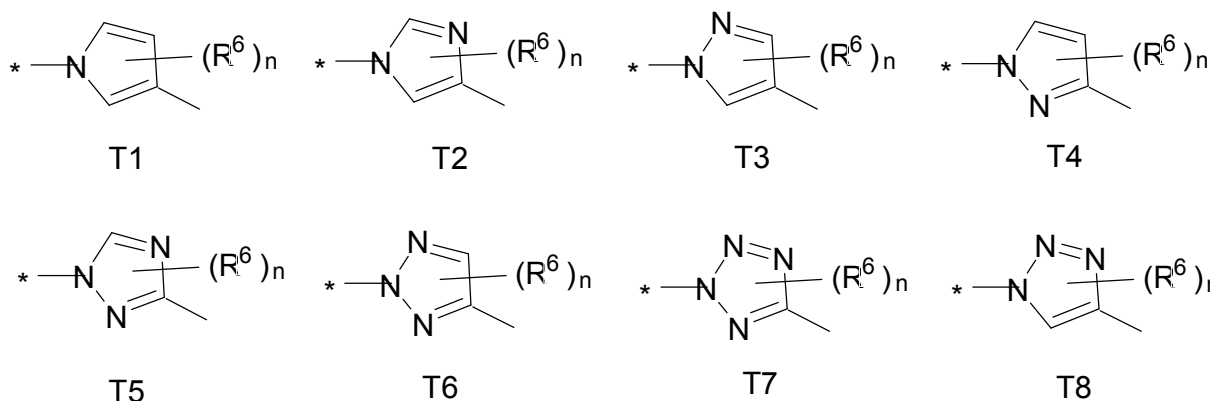
R² es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆ opcionalmente halogenado, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C₁-C₄ opcionalmente halogenado, alquilsulfinilo C₁-C₄ opcionalmente halogenado o *N*-ciclopropilaminocarbonilo (-C(=O)-NH-ciclopropil); preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, 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 preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, o pentafluoroetoxi, preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, aún más preferiblemente cloro; y

A₂ es C-R³ o nitrógeno;

R³ es hidrógeno, metilo, flúor o cloro, preferiblemente hidrógeno; y

Q es hidrógeno, ciano, hidroxilo, formilo o uno de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₉, heterocicloalquilo C₃-C₉, alcoxi C₁-C₄, alquilocicloalquilo C₄-C₁₅, cicloalquilalquilo C₄-C₁₅, hidroxialquilo C₁-C₆, arilo C₆-alquilo C₁-C₃, heteroarilo C₅-C₆-alquilo C₁-C₃, aminoalquilo C₁-C₄, aminocarbonilalquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄-aminoalquilo C₁-C₄ que se sustituyen opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco, preferiblemente con uno o dos, más preferiblemente con uno, sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, nitrógeno, amino, halógeno, alcoxi C₁-C₃, ciano, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilcarbamoilo C₁-C₄, cicloalquilcarbamoilo C₄-C₆ y opcionalmente independientemente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitrógeno, hidroxycarbonilo, alquilcarbamoilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂ halogenado y fenilo sustituido con alcoxi C₁-C₂; preferiblemente Q es cicloalquilo C₃-C₆, o cicloalquilo C₃-C₆ que se sustituye con por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cloro, flúor, bromo, yodo, ciano y hidroxilo, o arilo C₆-alquilo C₁-C₃; más preferiblemente ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo o bencilo (-CH₂-C₆H₅);

T representa uno de los heteroaromáticos de 5 miembros enumerados adelante, donde el enlace con el grupo principal pirazol se marca con un asterisco *;



en los que

R⁶ independientemente del otro representa halógeno, ciano, nitrógeno, amino o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, y

n r epresenta los valores 0-2, preferiblemente 0, siempre que n sea 0 o 1 en T5, T6 y T8 y siempre que n sea 0 en T7;

preferiblemente, un compuesto de la fórmula (III) es un compuesto de la fórmula (III')

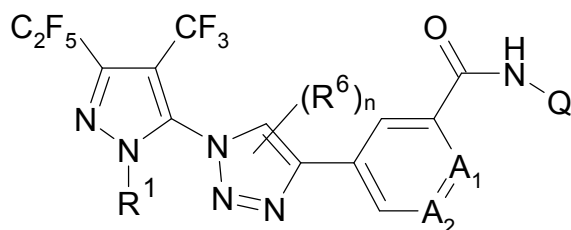
reacciones catalizadas con paladio con los socios de reacción (12) y (13) (véase, por ejemplo, documentos WO 2005/040110 o WO 2009/089508). Los compuestos de la estructura general (13) están comercialmente disponibles o se pueden preparar por procedimientos conocidos por el experto en la técnica.

Más aún, el experto en la técnica es consciente de que es alternativamente posible hacer reaccionar un compuesto de fórmula (12) con un compuesto de fórmula (13*), en el que la unidad estructural -C(=O)-NH-Q de los compuestos de fórmula (13) se reemplaza por una unidad estructural C(=O)-OH o C(=O)-PG en un compuesto de fórmula (13*), en el que PG significa cualquier grupo protector de un grupo carboxílico (por ejemplo, un grupo éster de alquilo tal como metiléster, es decir PG representa -O-metilo). La desprotección de la unidad estructural carboxílica del compuesto resultante (III*) de una reacción con un compuesto (13*) y/o la activación de la unidad estructural carboxílica y/acoplamiento con una amina para llegar a un compuesto de fórmula (III) con bien conocidos por un experto.

En resumen, los compuestos de la estructura general (III) se pueden sintetizar al hacer reaccionar una amina de la estructura general (10) con derivados de ácido carboxílico activados de la estructura general (III*). En esta relación, aplican las mismas condiciones para la elección de disolvente, las condiciones de reacción, el tiempo de reacción y los reactivos como para la síntesis de (II), descrita en la Etapa 8 anterior.

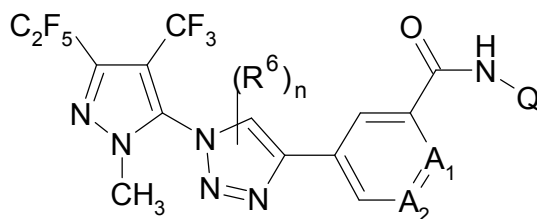
Compuestos de la fórmula (III'')

En otra realización preferida, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (III''), preferiblemente de la fórmula (III''), por ejemplo, conocido del documento WO 2012/107434:



(III'')

en el que R¹, R⁶, n, A₁, A₂, y Q son como se define para el compuesto (III), preferiblemente; preferiblemente, un compuesto de la fórmula (III'') es un compuesto de la fórmula (III''')



(III''')

en la que R⁶, n, A₁, A₂ y Q son como se define para un compuesto de la fórmula (III), preferiblemente, en la que n es 0 caracterizado porque el procedimiento comprende las etapas 3 y 4 como se describe en los párrafos 0 y 0 a 0.

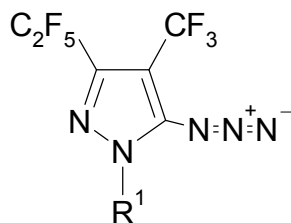
En una realización preferida, el compuesto de la fórmula (III''') es el compuesto (IIIb) definido por los siguientes sustituyentes:

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

El procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (III''), preferiblemente (III'''), más preferiblemente (IIIb), se caracteriza porque el procedimiento comprende las etapas 3 y 4 como se describe en los párrafos [0065] y [0085] a [0101]. En una realización preferida, el procedimiento se caracteriza porque comprende las etapas 1 a 4 descritas en los párrafos 0 a 0. En una realización preferida adicional, el procedimiento comprende adicionalmente a las etapas 3 y 4 o adicionalmente a las etapas 1 a 4 opcionalmente la Etapa 9 y Etapa 10 posterior como se describe en los párrafos 0 a 0 u opcionalmente la Etapa 11 y Etapa 12. Las Etapas 11 y 12 se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, documento WO 2012/107434).

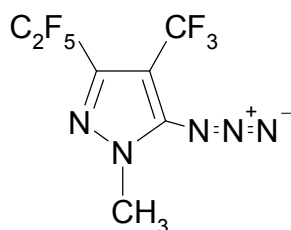
Etapla 11

En una Etapa 11, un compuesto de la fórmula (I), preferiblemente de la fórmula (Ia), se puede transformar en su análogo de azido de la fórmula (14) o (14a), respectivamente:



5 (14),

en el que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado, preferiblemente metilo, preferiblemente, un compuesto de la fórmula (14) es el compuesto (14a)



10 (14a),

al hacer reaccionar el compuesto (I), preferiblemente el compuesto (Ia), con un donante de azida tal como una azida de metal alcalino (por ejemplo, NaN₃).

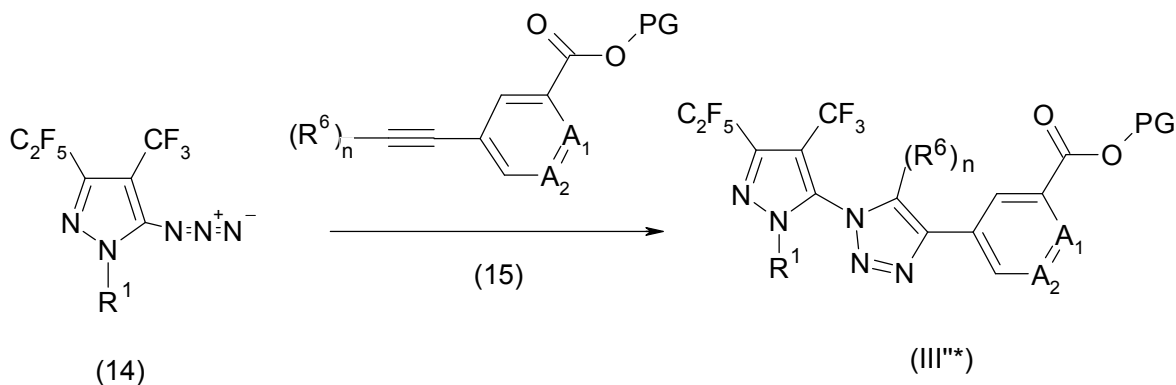
Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano (THF), acetato de etilo (EtOAc), acetona, dimetilformamida (DMF), acetonitrilo o sulfóxido de dimetil (DMSO). Un disolvente preferido es DMSO.

Normalmente, la temperatura de reacción está entre 0°C y 60°C, preferiblemente entre 10°C y 30°C, más preferiblemente entre 20°C y 30°C.

El tiempo de reacción inter alia puede depender del volumen de reacción y está usualmente entre 0.5 h a 30 h.

Etapla 12

20 En una Etapa 12, un intermedio de la fórmula (14), preferiblemente de la fórmula (14a), se hace reaccionar con un intermedio de la fórmula (15) para dar un intermedio de la fórmula (III'') o preferiblemente un compuesto de la fórmula (III'') en el que R¹ es metilo, respectivamente:



25 en el que R¹, R⁶, A₁, y A₂ 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 C₁-C₆ (por ejemplo, metilo). Preferiblemente, R¹ en un compuesto de la fórmula (III'') es metilo (compuesto de la fórmula (III'')). Más preferiblemente, R¹ en la fórmula (III'') es metilo y n en la fórmula (III'') es 0.

Los compuestos de la fórmula (15) están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con los métodos conocidos en la técnica.

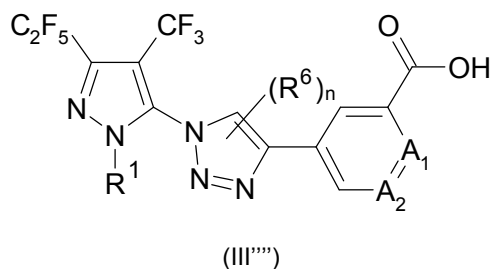
Normalmente, el disolvente para reacción de la Etapa 12 es un disolvente prótico polar tal como agua, ácido fórmico, n-butanol, isopropanol, nitrometano, etanol, metanol, ácido acético o combinaciones de los mismos. Preferiblemente, el disolvente es n-butanol, isopropanol, etanol, agua o combinaciones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

La reacción se lleva a cabo en la 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 adecuadas otras bases orgánicas. En el caso de un catalizador de Cu (II), se puede utilizar un agente de reducción tal como ascorbato de sodio. En el caso del catalizador de Cu (0), tal como una sal de amina, se puede utilizar un agente de oxidación (véase, por ejemplo, Angewandte Chemie, International Edition (2009), 48 (27), 4900-4908 y las referencias citadas, Lutz. Angew Chem. Int. Ed. 2008, 47, 2182 - 2184 y referencias citadas, y Bock y col., Eur. J. Org. Chem. (2006), 51-68 y referencias citadas).

Partiendo de un compuesto de la fórmula (III''), los compuestos de la fórmula (III), (III'), (III''), (III'''), (IIIb), (III'''), (IV) o (IV') se pueden preparar fácilmente de acuerdo con métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo documento WO 2012/107434).

Etapas 13

Se puede preparar el compuesto de la fórmula (III''') mediante reacción de un compuesto de la fórmula (III'') en el que O-PG es alcoxi C₁-C₆ a través de hidrólisis. Por ejemplo, en el caso en el que -O-PG es metoxi o etoxi, se puede hacer la hidrólisis con agua y una base, tal como hidróxido de potasio o hidróxido de litio, en la ausencia o en la presencia de un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o metanol. En el caso donde R es, por ejemplo, terc- butoxi, la hidrólisis se hace en la presencia de ácido, tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de -120°C a 130°C, preferiblemente de -100°C a 100°C.

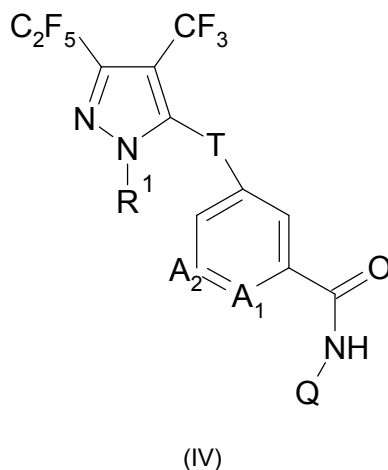


en el que R^1 , R^6 , n , A_1 , y A_2 son como se define para el compuesto (III), preferiblemente R^1 es metilo y n es 0.

- 5 Los compuestos de la estructura general (III) se pueden sintetizar al hacer reaccionar una amina de la estructura general (10) con derivados activados de ácido carboxílico de la estructura general (III''). En esta relación, aplican las mismas condiciones para la elección de disolvente, las condiciones de reacción, el tiempo de reacción y los reactivos como para la síntesis de (II) descrita en la Etapa 8 anterior.

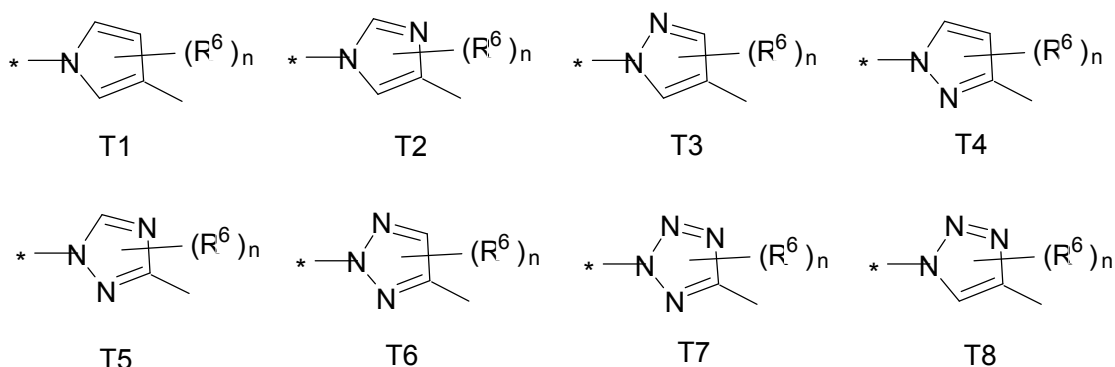
Compuestos de la fórmula (IV)

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



en el que

- R^1 es alquilo C_1 - C_4 , preferiblemente metilo; y
- 15 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 ($-C(=O)-NH$ -ciclopropil); preferiblemente 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 preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2 , metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, o pentafluoroetoxi, preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, aún más preferiblemente cloro; y
- 20
- 25 A_2 es C - R^3 o nitrógeno; y
- R^3 es hidrógeno, metilo, flúor o cloro, preferiblemente hidrógeno; y
- T representa uno de los heteroaromáticos de 5 miembros T1-T9 enumerados adelante, donde el enlace con el grupo principal pirazol se marca con un asterisco *,



;

o

*-C(=O)-NH-

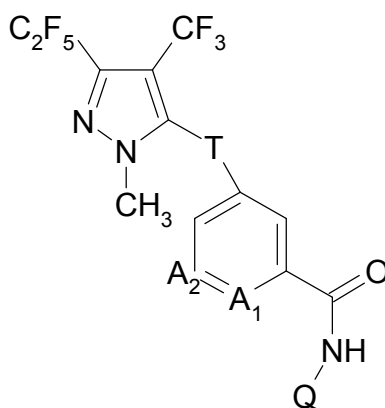
T9 ; y

5 R^6 independientemente del otro representa halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alquilo C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , y

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

10 Q es hidrógeno, ciano, hidroxilo, formilo o uno de los agrupamientos alquilo C_1-C_6 , alqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_9 , heterocicloalquilo C_3-C_9 , alcoxi C_1-C_4 , alquilocicloalquilo C_4-C_{15} , cicloalquilalquilo C_4-C_{15} , hidroxialquilo C_1-C_6 , arilo C_6 -alquilo C_1-C_3 , heteroarilo C_5-C_6 -alquilo C_1-C_3 , aminoalquilo C_1-C_4 , aminocarbonilalquilo C_1-C_4 o alquilo C_1-C_4 -amino-alquilo C_1-C_4 que se sustituyen opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco, preferiblemente con uno o dos, más preferiblemente con uno, sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, nitro, amino, halógeno, alcoxi C_1-C_3 , ciano, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo C_1-C_4 , alquilcarbamoilo C_1-C_4 , cicloalquilcarbamoilo C_4-C_6 y opcionalmente independientemente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, hidroxycarbonilo, alquilcarbamoilo C_1-C_2 , alquilo C_1-C_2 , alquilo C_1-C_2 halogenado y fenilo sustituido con alcoxi C_1-C_2 ; preferiblemente Q es cicloalquilo C_3-C_6 , o cicloalquilo C_3-C_6 que se sustituye con por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cloro, flúor, bromo, yodo, ciano y hidroxilo, o arilo C_6 -alquilo C_1-C_3 ; más preferiblemente ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo o bencilo ($-CH_2-C_6H_5$);

preferiblemente, un compuesto de la fórmula (IV) es un compuesto de la fórmula (IV'):



(IV')

25 en la que T, A₁, A₂ y Q son como se define para un compuesto de la fórmula (IV), preferiblemente en la que T se selecciona de T3, T8 o T9 en la que el procedimiento se caracteriza porque el procedimiento comprende las etapas 3 y 4 como se describe en los párrafos 0 y 0 a 0. En una realización preferida, el procedimiento se caracteriza porque comprende las etapas 1 a 4 descritas en los párrafos 0 a 0.

30 Una realización preferida se refiere a un procedimiento para la preparación de compuesto (IV) donde R¹ - en todas las fórmulas divulgadas aquí en las que R¹ está presente - representa metilo.

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

- 5 Otra realización preferida se refiere a un procedimiento para la preparación de compuesto (IV) donde A_1 - en todas las fórmulas divulgadas aquí en las que A_1 está presente - representa C-R², en la que R² representa hidrógeno, flúor, cloro o bromo, aún más preferiblemente en la que R² representa cloro.

Otra realización preferida se refiere a un procedimiento para la preparación de compuesto (IV) donde A_2 - en todas las fórmulas divulgadas aquí en las que A_2 está presente - representa C-R³ en la que R³ representa hidrógeno.

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

- 10 Otra realización preferida se refiere a un procedimiento para la preparación de compuesto IV donde Q - en todas las fórmulas divulgadas aquí en las que Q está presente - representa opcionalmente con cicloalquilo C₃-C₆ o arilo C₆-alquilo C₁-C₃ incluso más preferiblemente Q representa opcionalmente cicloalquilo C₃ sustituido con ciano o bencilo, incluso más preferiblemente, Q representa ciclopropilo sustituido con ciano (por ejemplo, 1-ciano-ciclopropilo) o bencilo.

- 15 Otra realización preferida se refiere a un procedimiento para la preparación de compuesto (IV) donde R¹ - en todas las fórmulas divulgadas aquí en las que R¹ está presente - representa metilo y n - en todas las fórmulas divulgadas aquí en las que n está presente - representa 0 y A_1 - en todas las fórmulas divulgadas aquí en las que A_1 está presente - representa C-Cl y A_2 - en todas las fórmulas divulgadas aquí en las que A_2 está presente - representa C-H y donde T - en la fórmula (IV) y todas las fórmulas adicionales divulgadas aquí en las que T está presente -
20 representa T3, T8 o T9, y Q en todas las fórmulas divulgadas aquí en las que Q está presente representa opcionalmente con cicloalquilo C₃-C₆ o arilo C₆-alquilo C₁-C₃ sustituido con ciano.

- 25 Otra realización preferida se refiere a un procedimiento para la preparación de compuesto IV donde R¹ - en todas las fórmulas divulgadas aquí en las que R¹ está presente - representa metilo y T - en todas las fórmulas divulgadas aquí en las que T está presente - representa T3, T8 o T9 y n - en todas las fórmulas divulgadas aquí en las que n está presente - representa 0 y A_1 - en todas las fórmulas divulgadas aquí en las que A_1 está presente - representa C-Cl y A_2 - en todas las fórmulas divulgadas aquí en las que A_2 está presente - representa C-H y Q - en todas las fórmulas divulgadas aquí en las que Q está presente - representa con ciclopropilo sustituido con ciano (por ejemplo 1-ciano-ciclopropilo) o bencilo.

- 30 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (6), preferiblemente de la fórmula (6a), que comprende las etapas 3 y 4 como se describe en los párrafos 0 y 0 a 0. En una realización preferida, el procedimiento se caracteriza porque comprende las etapas 1 a 4 descritas en los párrafos 0 a 0.

- 35 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (6), preferiblemente de la fórmula (6a), que comprende las etapas 3 y 4 como se describe en los párrafos 0 y 0 a 0. O que comprende las etapas 1 a 4 descritas en los párrafos 0 a 0 y etapa 5 como se describe en los párrafos 0 a 0.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (7), preferiblemente de la fórmula (7a), que comprende las etapas 3 y 4 como se describe en los párrafos 0 y 0 a 0. En una realización preferida, el procedimiento se caracteriza porque comprende las etapas 1 a 4 descritas en los párrafos 0 a 0.

- 40 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (7), preferiblemente de la fórmula (7a), que comprende las etapas 3 y 4 como se describe en los párrafos 0 y 0 a 0 o que comprende las etapas 1 a 4 descritas en los párrafos 0 a 0 y las etapas 5 y 6 como se describe en los párrafos 0 a 0.

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

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

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

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

En un aspecto, la presente invención también se refiere al uso de compuestos de la fórmula (1) preparados por un procedimiento que comprende por lo menos las etapas 3 y 4 como se describe aquí para preparar un compuesto de

la fórmula (II), preferiblemente de la fórmula (IIa).

Más aún, la presente invención también se refiere al uso de compuestos de la fórmula (1) preparados por un procedimiento que comprende por lo menos las etapas 3 y 4 como se describe aquí para preparar un compuesto de la fórmula (III), preferiblemente de la fórmula (III'), más preferiblemente de la fórmula (IIIa).

- 5 Más aún, la presente invención también se refiere al uso de compuestos de la fórmula (1) preparados por un procedimiento que comprende por lo menos las etapas 3 y 4 como se describe aquí para preparar un compuesto de la fórmula (III''), preferiblemente de la fórmula (III'''), más preferiblemente de la fórmula (IIIb).

- 10 Más aún, la presente invención también se refiere al uso de compuestos de la fórmula (1) preparados por un procedimiento que comprende por lo menos las etapas 3 y 4 como se describe aquí para preparar un compuesto de la fórmula (IV), preferiblemente de la fórmula (IV').

Ejemplo 1 (Etapas 1)

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

- 15 En una suspensión de 5 g CsF en 100 ml de acetonitrilo (CH₃CN) 300 g de hexafluoropropeno (HFP) se introdujeron lentamente para mantener la temperatura en el reactor por debajo de 30°C. Después de introducción de HFP la mezcla se calentó durante 8 h a 50-55°C y se enfrió a 10°C. La capa inferior se separó y se destiló en rendimiento de 260 g de Perfluoro-2-metil-4-penteno. Rendimiento 87%. B.p. 50°C.

Ejemplo 2 (Etapas 2)

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

- 20 Perfluoro-2-metil-4-penteno 210 g y 1 g de CsF seco en 300 ml CH₃CN se calentaron durante 8 h a 50-55°C. La mezcla se enfrió a 5-10°C y las fases se separaron. La fase inferior de 195 g (93%) (perfluoro-2-metil-2-penteno puro) se utilizó sin purificación para la preparación de perfluoro-2-metil-2-penten-)-3-trietilamonio-enolato de acuerdo con ejemplo 3.

Ejemplo 3 (Etapas 3)

Preparación de 5-Fluoro- 3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol (intermedio (4))

- 25 Una solución de 15 g (50 mmol) de perfluoro-2-metil-2-penteno y 10.1 g de trietilamina en 40 ml de acetonitrilo se mezclaron y se agitaron durante 30 min. Se agregó 5.1 g (50 mmol) de propionilhidrazina a 0°C a la mezcla y la mezcla se calentó durante 4 h a 40°C. Se agregaron 100 ml agua a la mezcla de reacción y el producto se extrae con cloruro de metileno. El extracto se lavó con agua y se evapora.

- 30 El residuo se destiló bajo presión reducida. B.p. 60-61°C /1 mbar. Rendimiento 9.5 g.
¹H-RMN (400 MHz, d₃-acetonitrilo): δ = 8.2 ppm.
¹⁹F-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = -56.3 (3F), -85.9 (3F), -113.9 (2F), 128.8 (F) ppm.

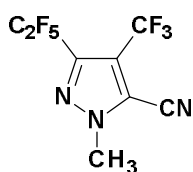
Ejemplo 4 (Etapas 4)

Preparación de N-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluorpirazol (compuesto (Ia))

- 35 27.2 g (0.1 mol) de 3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluorpirazol, 27.6 g de carbonato de potasio y 28 g demetilyodado en 200 ml de DMF se agitaron a temperatura ambiente durante 3 h. La GC mostró el 78% del producto deseado junto con 22 % del isómero. La mezcla se diluyó con agua, el producto se extrae con acetato de etilo y el extracto orgánico se lavó con agua y se seca sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó en vacío 300 mbar para dar un aceite. La mezcla se destiló en vacío para dar isómero puro con punto de ebullición 50-55°C/10 mbar.
¹⁹F RMN δ: 53,7 (3F), 83,9 (3F), 112,1 (2F), 125,1 (1F) ppm.
 40 Rendimiento 20.3 g 71 %,

Ejemplo 5 (Etapas 5)

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



(6a)

28,6 g (0.1 mol) de 5-fluoro-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol (compuesto (1a)) y 9.7 g (0.15 mol) de cianuro de potasio se suspenden en 150 ml de acetonitrilo y luego se calientan bajo reflujo durante 5h bajo una atmósfera de gas protectora. Después de enfriar, el precipitado (KCN, KF) se filtró, y el disolvente se eliminó en vacío 300 mbar para dar un aceite marrón (27.8 g, 95 %) que se utilizó para la etapa adicional sin purificación adicional.

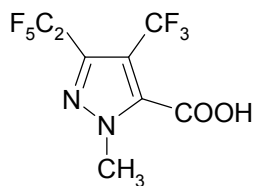
¹H-RMN (400 MHz, d₃-acetonitrilo): δ = 4.11 (s, 3H, CH₃) ppm

¹⁹F-RMN (400 MHz, CDCl₃): 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 6 (Etapa 6)

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



(7a)

29.3 g (0.1 M) de 5-ciano-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol (compuesto (6a)) y 110 g de NaOH al 10% se calentaron en un baño de aceite a 100°C durante 6 h hasta que se formó solución clara. Después de enfriar a 5°C, la mezcla de reacción se acidificó lentamente a pH 1 al agregar de HCl al 37 % para dar cristales blancos que se filtraron, se lavaron con 40 ml de agua helada y se seca produciendo 28 g (7a) de ácido 1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol-5- carboxílico) como un sólido blanco con m.p.120-122°C.

¹H-RMN (400 MHz, d₃-acetonitrilo) δ = 4.08 (s, 3H, CH₃) ppm;

HPLC-MS^a): logP = 1.86; masa (m/z): 313.0 (M+H)⁺.

Ejemplo 7 (etapa 9)

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

2.00 g (6.99 mmol) de 5-fluoro-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol (compuesto (1a)), 1.03 g (6.99 mmol) de 4-bromo-1H-pirazol (compuesto de la fórmula (11)) y 1.93 g de carbonato de potasio se suspendieron en 50 ml de tetrahidrofurano p.a. La mezcla de reacción se calienta bajo reflujo 16 h. La mezcla fría de reacción se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo es purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice.

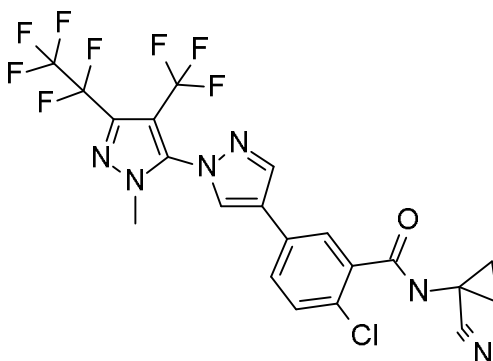
Esto da 0.69 g de 4-bromo-2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-1,3'-bipirazol como un sólido incoloro.

¹H-RMN (400 MHz, d₃-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 8 (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)

150 mg (0.36 mmol) de 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) de

tetraquis(trifenilfosfin)paladio y 1.1 ml de bicarbonato de sodio acuoso 1M se mezclaron con 10.5 ml de isopropanol y se calientan bajo reflujo 3h. El disolvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La fase orgánica se lava dos veces con agua, se seca sobre Na_2SO_4 , y se filtra. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó a través de cromatografía de columna con gel de sílice, produciendo 98 mg de

2-cloro-N-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-1,3'-bipirazol-4-il]benzamida como sólido incoloro.

^1H -RMN (400 MHz, d_3 -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 9 (etapa 11)

Preparación de 5-Azido-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol (intermedio (14), R¹ = metil)

5-Fluoro-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol (preparado de acuerdo con las etapas 1 a 4; 7 mmol) se agrega a una mezcla de sulfóxido de dimetilo (DMSO) (10 ml). Luego se agrega azida de sodio (0.5 g; 7.7 mmol) en la mezcla, que se mantiene a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. Después de que se completa la reacción, se agrega una mezcla de agua (100 mL) y éter de dietilo (100 mL). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae dos veces con éter de dietilo. Este compuesto se utiliza sin purificación extra.

Ejemplo 10 (etapa 12)

Preparación de éster de metilo de ácido 2-Cloro-5-[1-(2-metil-5-pentafluoroetil-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-benzoico (véase intermedio (III''))

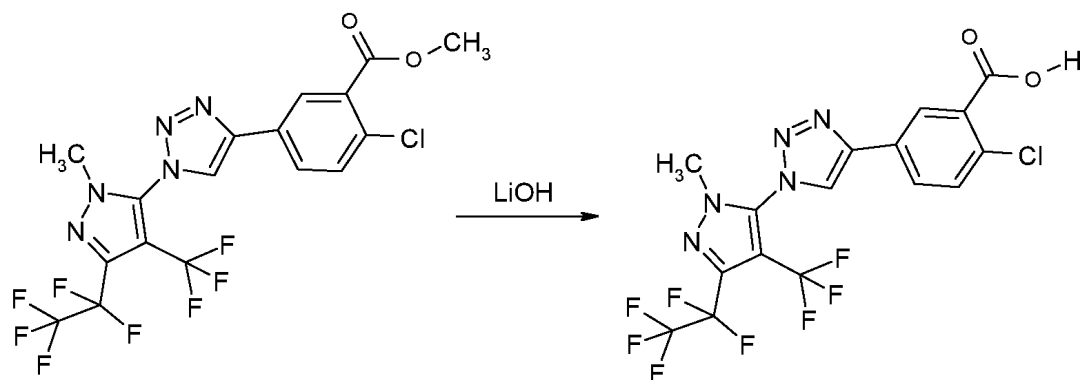
Se suspende éster de metilo de ácido 2-Cloro-5-etinil-benzoico (1.13g, 5.8 mmol) y 5-Azido-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol (1.80 g, 5.8 mmol) en una mezcla de agua y t-BuOH (30 ml). Se agrega ascorbato de sodio (0.600 ml sol. 1 M en agua, preparada fresca) a la mezcla seguida por pentahidrato de sulfato de cobre (II) (0.015 g). La mezcla heterogénea resultante se agita vigorosamente durante 96 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y el producto se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución salina, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se somete a cromatografía de columna en gel de sílice (c-HEX/EtOAc=3 : 1) que proporciona el producto éster de metilo de ácido 2-Cloro-5-[1-(2-metil-5-pentafluoroetil-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-benzoico deseado (rendimiento 53%).

^1H -RMN (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.

LC-MS RT 2.12, 504 (M+H⁺), 545 (M+CH₃CN+H⁺)

Ejemplo 11 (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 (véase compuesto de la fórmula (III'''))



(véase intermedio (III''))

(véase compuesto de la fórmula (III'''))

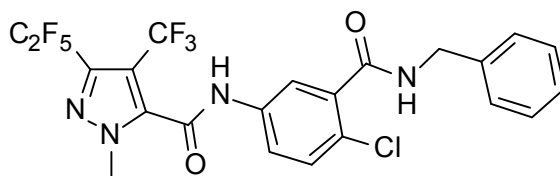
Se suspende éster de metilo de ácido 2-Cloro-5-[1-(2-metil-5-pentafluoroetil-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-benzoico (1.53g, 3.0 mmol) en una mezcla de agua y tetrahidrofurano (1:3, 50 mL) y se agrega hidróxido de litio (0.22 g, 9.1 mmol). La mezcla resultante se agita vigorosamente 5 horas a 60°C. La mezcla de reacción se diluye con agua y se acidifica con cloruro de hidrógeno (2N). La fase acuosa se extrae dos veces con AcOEt, se seca sobre MgSO_4 y se concentra bajo vacío para producir el producto ácido 2-Cloro-5-[1-(2-metil-5-pentafluoroetil-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-benzoico deseado. Este compuesto se utilizó sin purificación extra.

^1H -RMN (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.

LC-MS RT 2.08, 488 (M+H⁺).

Ejemplo 12 (etapa 8)

Preparación de N-[4-cloro-3-(bencilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (compuesto (IIa))



(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 a 0°C y luego se mezcló posteriormente con 0.02 ml de *N,N*-dimetilformamida y 188 µl (2.15 mmol; 1.2eq) de cloruro de oxalilo. La mezcla de reacción en primer lugar se agitó durante 0.5 h a 0°C y luego durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida sobre un evaporador rotativo. El cloruro de 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carbonilo resultante se utilizó para la etapa de síntesis posterior sin tratamiento final adicional.

Se disuelven 88.7 mg (0.34 mmol) de 5-amino-N-bencilo-2-clorobenzamida, 2.77 mg (0.02 mmol) de *N,N*-dimetilpiridina-4-amina (DMPA) en 2.5 ml de acetato de etilo. La solución se enfría a 0°C utilizando un baño de hielo y se mezcla con 119 µl (0.68 mmol) de *N*-etil-diisopropilamina. Se suspenden 75.0 mg (0.22 mmol) de cloruro de 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carbonilo en 2.5 ml de acetato de etilo y luego se agrega a la solución de reacción fría. La mezcla de reacción se calienta durante cuatro horas a 50°C y luego se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluye con 10.0 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lava tres veces con ácido clorhídrico 1M, dos veces con solución de hidróxido de sodio 1M y una vez con solución de cloruro de sodio saturada. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y se filtra y se elimina el disolvente bajo presión reducida sobre un evaporador rotativo. Esto da 140 mg (0.17 mmol) de *N*-[4-cloro-3-(bencilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (97%) como sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, d₃-acetonitrilo): δ = 9.29 (bs, 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.

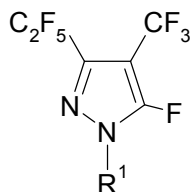
HPLC-MS^{a)}: logP = 3.90 de masa (m/z) = 555.1 [M+H]⁺.

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

^{a)} Nota con respecto a la determinación de los valores logP y la detección de masa: Los valores logP dados se determinaron de acuerdo con la Directiva 79/831 de la EEC, Anexo V.A8 mediante HPLC (Cromatografía Líquida de Alto Desempeño) en una columna de inversión de fase (C18). Sistema Agilent 1100 LC; 50*4.6 Zorbax Eclipse Plus C18 1.8 micras; eluyente A: acetonitrilo (ácido fórmico al 0.1%); eluyente B: agua (ácido fórmico al 0.09%); Gradiente lineal desde acetonitrilo al 10% hasta acetonitrilo al 95% en 4,25 minutos, después acetonitrilo al 95% durante 1.25 min adicionales; temperatura del horno 55°C; Flujo: 2.0 ml/min. La detección de masa se lleva a cabo a través de un sistema Agilent MSD.

REIVINDICACIONES

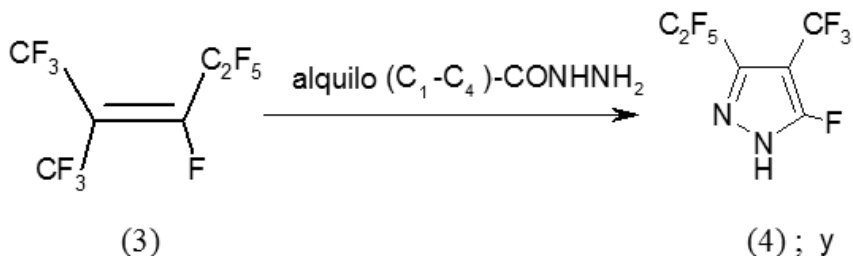
1. Procedimiento de síntesis de 5-fluoro-1H-pirazoles de fórmula general (I)



(I),

5 en la que R¹ representa alquilo (C₁-C₄);
que comprende las etapas de

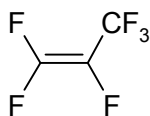
- hacer reaccionar el intermedio (3) con alquilo (C₁-C₄)-CONHNH₂ para preparar 3-perfluoroetil-4-perfluorometil-5-fluoro-pirazol (intermedio (4))



10 - hacer reaccionar el intermedio (4) con un agente de alquilación (C₁-C₄), preferiblemente un agente de metilación para preparar un compuesto de la fórmula (I) (mencionado aquí como etapa 4).

2. Procedimiento de síntesis de 5-fluoro-1H-pirazoles de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende las etapas de

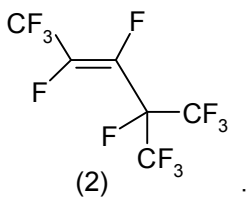
- Hacer reaccionar hexafluoropropeno (intermedio (1))



(1)

15

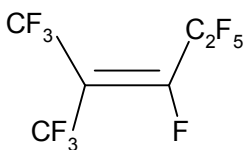
en la presencia de un catalizador para formar su dímero perfluoro-4-metil-2-penteno (intermedio (2))



(2)

y

- isomerizar perfluoro-4-metil-2-penteno en perfluoro-2-metil-2-penteno (intermedio (3))

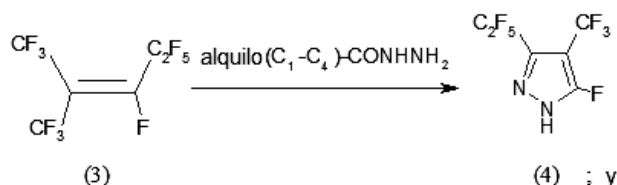


(3)

20

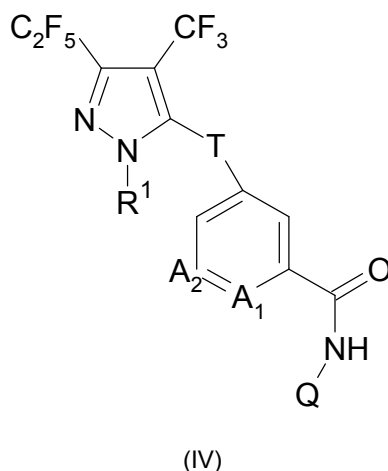
y

- hacer reaccionar un compuesto (3) con alquilo (C₁-C₄)-CONHNH₂ para preparar 3-perfluoroetil-4-perfluorometil-5-fluoro-pirazol (intermedio (4))



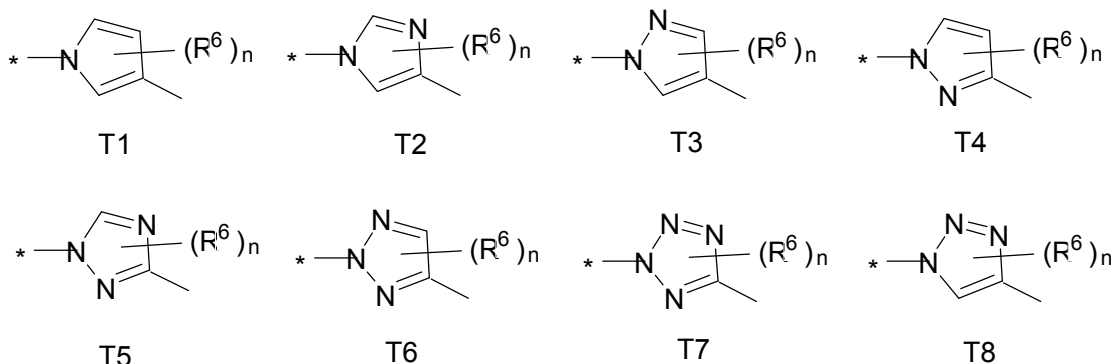
- 5 - hacer reaccionar el intermedio (4) con un agente de alquilación (C₁-C₄), preferiblemente un agente de metilación, para preparar un compuesto de la fórmula (I).

3. Procedimiento de preparación de un compuesto de la fórmula (IV)



en la que

- 10 R¹ es alquilo C₁-C₄; y
 A₁ es C-R²; y
 R² es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆ opcionalmente halogenado, alcoxi C₁-C₄ opcionalmente halogenado, alquilsulfinilo C₁-C₄ opcionalmente halogenado, alquilsulfonilo C₁-C₄ opcionalmente halogenado, o *N*-ciclopropilaminocarbonilo (-C(=O)-NH-ciclopropilo); preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, 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, metilsulfinilo, metilsulfinilo, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfonilo o *N*-ciclopropilaminocarbonilo, más preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, o pentafluoroetoxi, preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, aún más preferiblemente cloro; y
 20 A₂ es C-R³ o nitrógeno; y
 R³ es hidrógeno, metilo, flúor o cloro, preferiblemente hidrógeno; y
 T representa uno de los grupos T1-T9 enumerados a continuación, donde el enlace con el grupo principal pirazol se marca con un asterisco *,



25

;

o

*-C(=O)-NH-

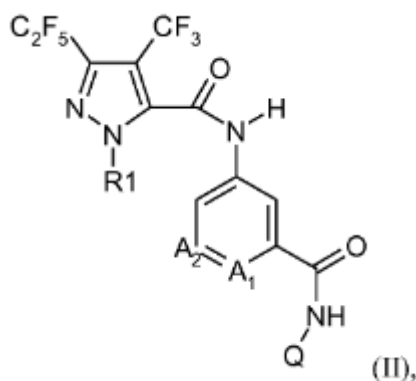
T9 ; y

R⁶ independientemente del otro representa halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, y n representa los valores 0-2, preferiblemente 0, a condición de que n sea 0 o 1 en T5, T6 y T8 y a condición de que n sea 0 en T7; y

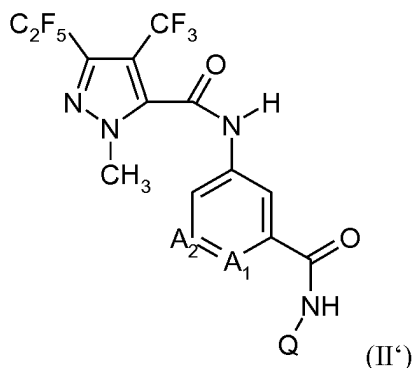
Q es hidrógeno, ciano, hidroxilo, formilo o uno de los agrupamientos alquilo C₁-C₆, alqueno C₃-C₆, alquino C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₉, heterocicloalquilo C₃-C₉, alcoxi C₁-C₄, alquilocicloalquilo C₄-C₁₅, cicloalquilalquilo C₄-C₁₅, hidroxialquilo C₁-C₆, arilo C₆-alquilo C₁-C₃, heteroarilo C₅-C₆-alquilo C₁-C₃, aminoalquilo C₁-C₄, aminocarbonilalquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄-aminoalquilo C₁-C₄ que se sustituyen opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco, preferiblemente con uno o dos, más preferiblemente con un, sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, nitro, amino, halógeno, alcoxi C₁-C₃, ciano, hidroxycarbonilo, alcoxycarbonilo C₁-C₄, alquilcarbamoilo C₁-C₄, cicloalquilcarbamoilo C₄-C₆ y opcional e independientemente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, hidroxycarbonilo, alquilcarbamoilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂, alquilo C₁-C₂ halogenado y fenilo sustituido con alcoxi C₁-C₂; preferiblemente Q es cicloalquilo C₃-C₆, o cicloalquilo C₃-C₆ que se sustituye con por lo menos un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de cloro, flúor, bromo, yodo, ciano y hidroxilo, o arilo C₆-alquilo C₁-C₃; más preferiblemente ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo o bencilo (-CH₂-C₆H₅);

que comprende las etapas de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2.

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

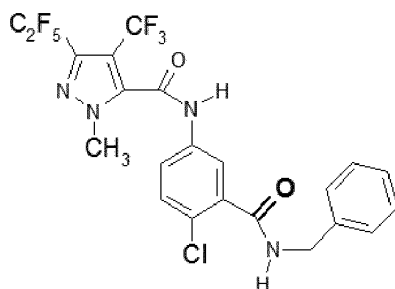


en la que R¹, A¹, A², R³ y Q son como se define en la reivindicación 3 preferiblemente de la fórmula (II')



en la que A¹, R², A², R³ y Q son como se define en esta reivindicación para los compuestos de fórmula (II).

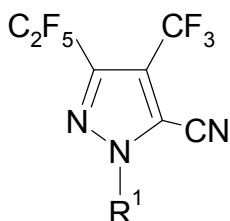
5. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 4, en el que un compuesto de la fórmula (IV) es el compuesto (IIa)



(IIa)

6. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, que adicionalmente comprende las etapas de:

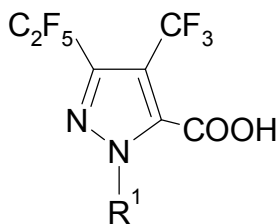
- hacer reaccionar el compuesto (I) con un donante de ciano para preparar el intermedio de la fórmula (6)



(6),

en la que R¹ es alquilo (C₁-C₄); y

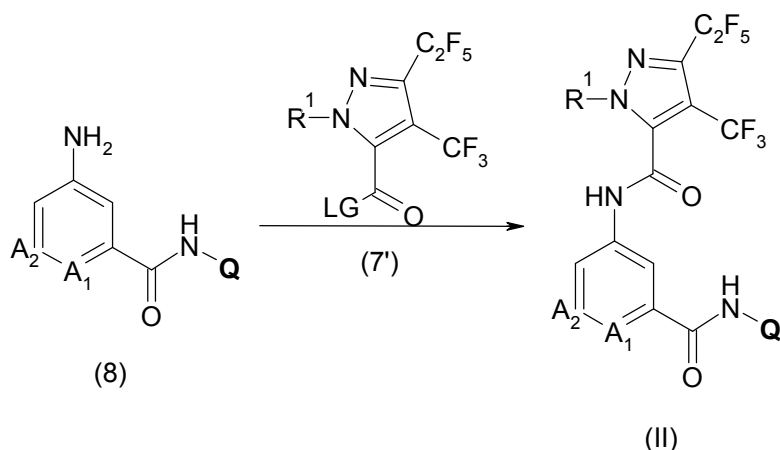
- hacer reaccionar el compuesto (6) con una base fuerte inorgánica en una primera etapa de hidrólisis seguida al agregar un ácido inorgánico en una segunda etapa de hidrólisis para preparar el intermedio de la fórmula (7)



(7),

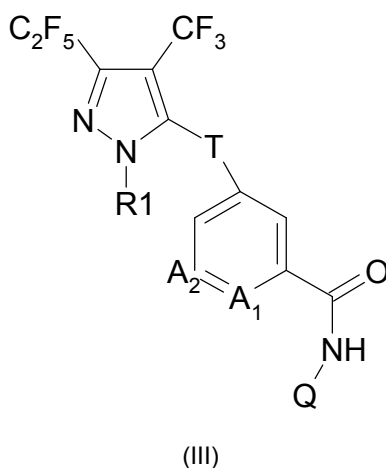
en la que R¹ es alquilo (C₁-C₄); y

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



en la que R^1 , A_1 , A_2 , y Q son como se define en la reivindicación 3 y LG es cualquier grupo saliente, para preparar un compuesto de la fórmula (II).

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



en la que

R^1 es alquilo (C_1 - C_4); y

A_1 es $C-R^2$;

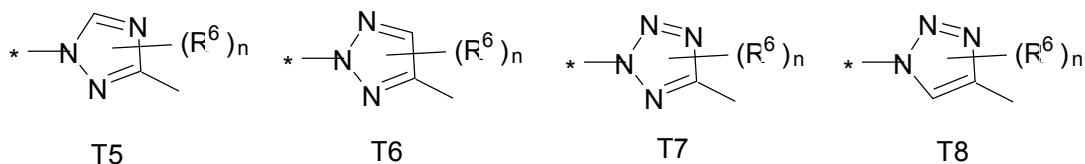
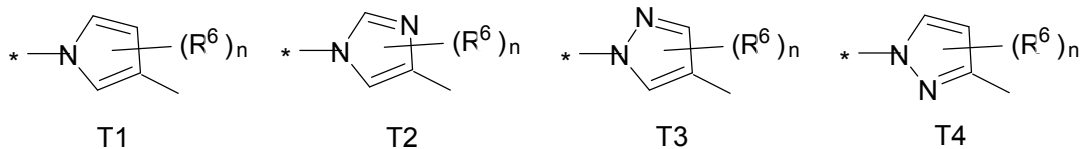
R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2 , alquilo C_1 - C_6 opcionalmente halogenado, alcoxi C_1 - C_4 opcionalmente halogenado, alquilsulfinilo C_1 - C_4 opcionalmente halogenado, alquilsulfinilo C_1 - C_4 opcionalmente halogenado o *N*-ciclopropilaminocarbonilo ($-C(=O)-NH$ -ciclopropil) ; preferiblemente 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, metilsulfinilo, metilsulfinilo, trifluorometilsulfinilo, trifluorometilsulfinilo o *N*-ciclopropilaminocarbonilo, más preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2 , metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, o pentafluoroetoxi, preferiblemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, aún más preferiblemente cloro; y

A_2 es $C-R^3$ o nitrógeno;

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

Q es hidrógeno, ciano, hidroxilo, formilo o uno de los agrupamientos alquilo C_1 - C_6 , alqueno C_3 - C_6 , alquino C_3 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_9 , heterocicloalquilo C_3 - C_9 , alcoxi C_1 - C_4 , alquilocicloalquilo C_4 - C_{15} , cicloalquilalquilo C_4 - C_{15} , hidroxialquilo C_1 - C_6 , arilo C_6 -alquilo C_1 - C_3 , heteroarilo C_5 - C_6 -alquilo C_1 - C_3 , aminoalquilo C_1 - C_4 , aminocarbonilalquilo C_1 - C_4 o alquilo C_1 - C_4 -amino-alquilo C_1 - C_4 que se sustituyen opcionalmente con uno, dos, tres, cuatro o cinco, preferiblemente con uno o dos, más preferiblemente con uno, sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de hidroxilo, nitrógeno, amino, halógeno, alcoxi C_1 - C_3 , ciano, hidroxycarbonilo, alcóxicarbonilo C_1 - C_4 , alquilcarbamoilo C_1 - C_4 , cicloalquilcarbamoilo C_4 - C_6 y opcionalmente independientemente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitrógeno, hidroxycarbonilo, alquilcarbamoilo C_1 - C_2 , alquilo C_1 - C_2 , alquilo C_1 - C_2 halogenado y fenilo sustituido con alcoxi C_1 - C_2 ; preferiblemente Q es cicloalquilo C_3 - C_6 , o cicloalquilo C_3 - C_6 que se sustituye con por lo menos un sustituyente

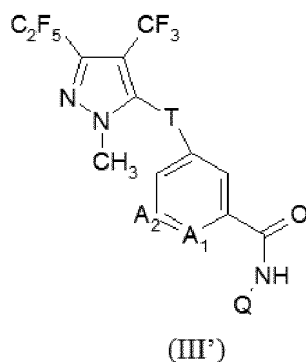
seleccionado del grupo que consiste de cloro, flúor, bromo, yodo, ciano y hidroxilo, o arilo C₆-alquilo C₁-C₃; más preferiblemente ciclopropilo, 1-ciano-ciclopropilo o bencilo (-CH₂-C₆H₅);
T representa uno de los heteroaromáticos de 5 elementos T1-T8 enumerados adelante, donde el enlace con el grupo principal pirazol se marca con un asterisco *,



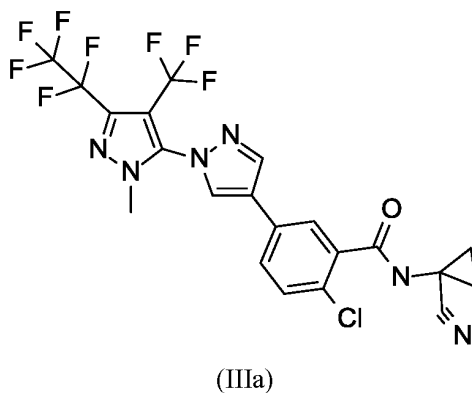
en la que

R⁶ independientemente del otro representa halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, y n representa los valores 0-2, preferiblemente 0, a condición de que n sea 0 o 1 en T5, T6 y T8 y a condición de que n sea 0 en T7.

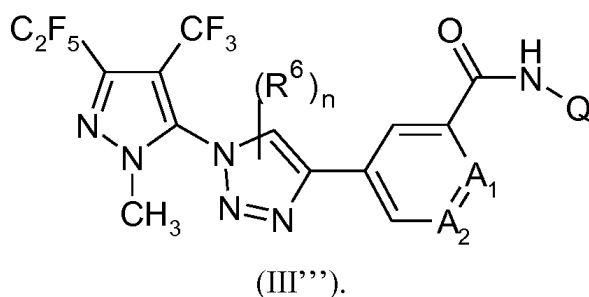
8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en la que un compuesto de la fórmula (III) es un compuesto de la fórmula (III')



más preferiblemente el compuesto (IIIa)



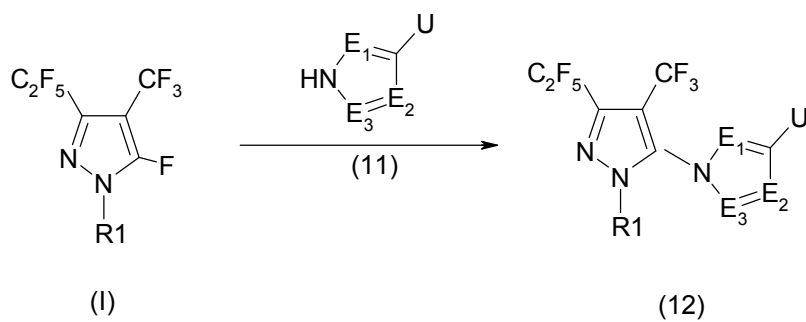
o compuesto (IIIb), que el compuesto de fórmula (III'')



en la que n es 0, A¹ representa C-H y Q representa cianociclopropil.

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

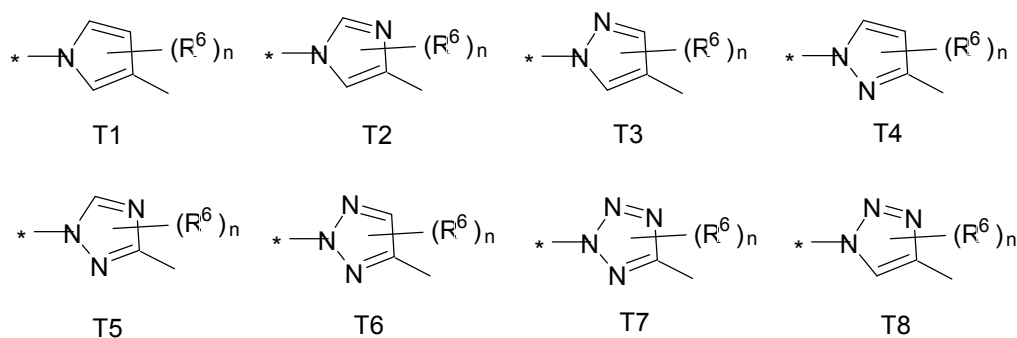
- 5 - hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con un intermedio de la fórmula (11) mediante sustitución nucleófila del fluoruro en la posición del anillo de un compuesto de la fórmula (I) (mencionado aquí como Etapa 9)



en la que

- 10 R¹ es alquilo (C₁-C₄) opcionalmente halogenado o ciclopropilo opcionalmente halogenado; y U representa bromo, yodo, triflato, ácido borónico, éster borónico o trifluoroboronato; y

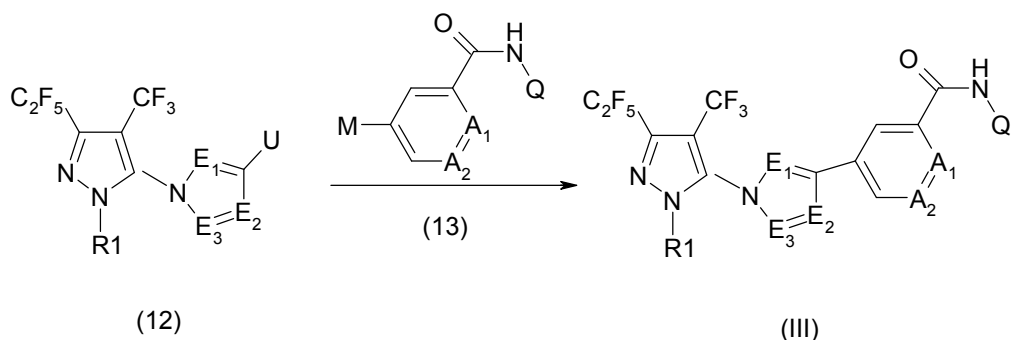
los ciclos de cinco miembros de E₁-E₃, carbono y nitrógeno representan los heterociclos de 5 miembros seleccionados del grupo que consiste en



- 15 en las que

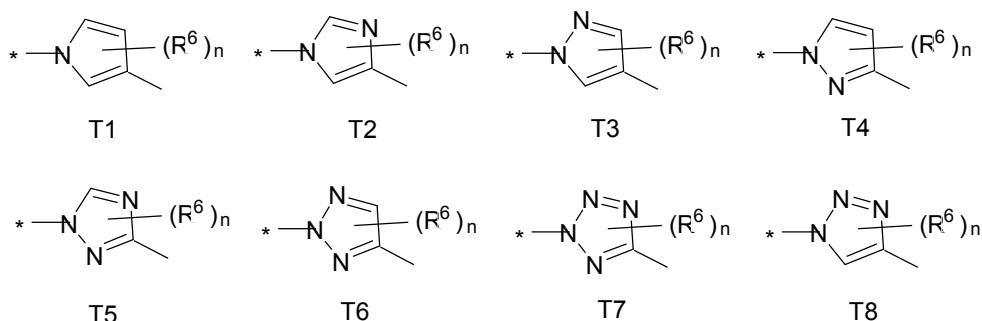
R⁶ independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, y n representa los valores 0-2, preferiblemente 0, a condición de que n sea 0 o 1 en T5, T6 y T8 y a condición de que n sea 0 en T7;

- 20 para preparar un intermedio de la fórmula (12); y
- hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (12) y un compuesto de la fórmula (13) (mencionado aquí como Etapa 10)



en las que R¹, A₁, A₂, y Q son como se define para un compuesto de la fórmula (III) y U representa bromo, yodo, triflato, ácido borónico, éster borónico o trifluoroboronato; y

los ciclos de cinco miembros de E₁-E₃, carbono y nitrógeno representan los heterociclos de 5 miembros seleccionados del grupo que consiste de



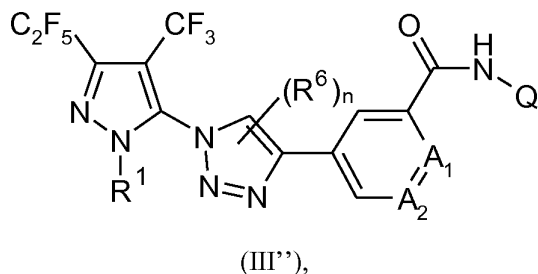
en las que

R⁶ independientemente uno del otro representa halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, opcionalmente sustituido, y n representa los valores 0-2, preferiblemente 0, a condición de que n sea 0 o 1 en T5, T6 y T8 y a condición de que n sea 0 en T7; y

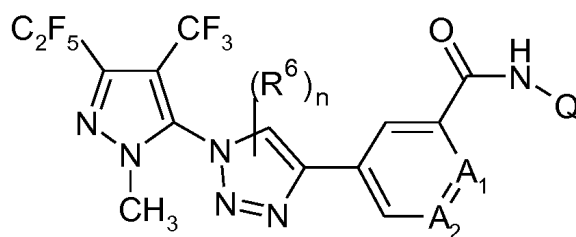
M representa bromo, yodo o triflato cuando U representa un ácido borónico, éster borónico o trifluoroboronato; o M representa un ácido borónico, éster borónico o trifluoroboronato cuando U representa bromo, yodo o triflato

para preparar un compuesto de la fórmula (III).

10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que un compuesto de la fórmula (IV) es un compuesto de la fórmula (III'')



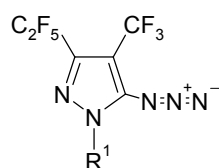
preferiblemente de la fórmula (III''')



(III''').

11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizado por** las etapas de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, que comprende ya sea opcional y adicionalmente las etapas como se describe en la reivindicación 9; o que comprende opcional y adicionalmente las etapas de

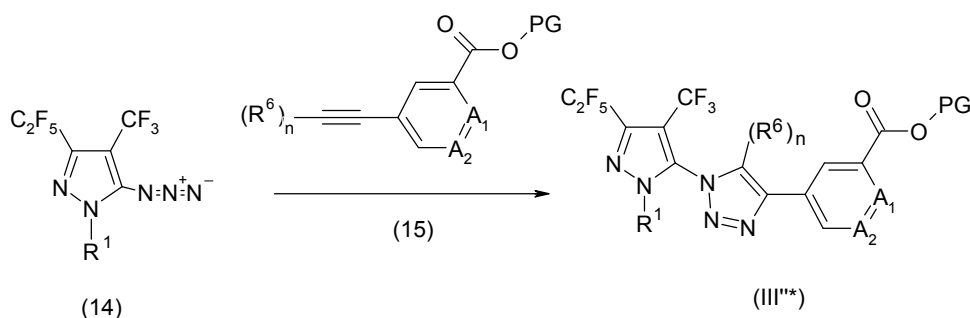
- 5 - hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I) y un donante de azida para preparar el intermedio (14)



(14)

en la que R¹ es como se define para un compuesto de la fórmula (III); y

- 10 - hacer reaccionar el intermedio (14) con un intermedio de la fórmula (15) para dar un intermedio (III'') (mencionado aquí como Etapa 12)



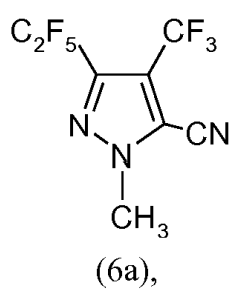
en la que R¹, R⁶, A₁, y A₂ son como se define para el compuesto (III), n es 0 o 1 y PG es cualquier grupo protector del grupo carboxílico tal como alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo).

12. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R¹ es metilo.

- 15 13. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que las etapas 3 y 4 se llevan a cabo en el mismo disolvente, preferiblemente acetonitrilo o cloruro de metileno, más preferiblemente cloruro de metileno.

14. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la etapa 3 y 4 se llevan a cabo en el mismo disolvente seleccionado del grupo que consiste de acetonitrilo o cloruro de metileno.

- 20 15. Uso del intermedio (4) para la preparación de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de un compuesto de la fórmula (I), (6), (7), (II), (IIa), (III), (III'), (III''), (III'''), (III''), (IIIb), y (IV), cuyos compuestos se han definido todos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y el uso del intermedio (4) para la preparación de N-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluoro-pirazol (Ia), un compuesto de fórmula (6a)



y un compuesto de fórmula (7a)

