



No. 13-024312- -00000-0000

Fecha: 2013-02-06 16:01:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 90



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE

**PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL**

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO: PROCESO PARA PREPARAR 3-HALOALQUILPIRAZOLES

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: C07D 231/14

71. SOLICITANTE: SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

DOMICILIO: Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basilea --
SUIZA

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-024312- -00000-0000

Fecha: 2013-02-06 16:01:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Follos: 90

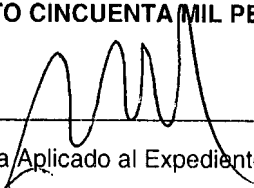
icación

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de Invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2011/063360	Fecha 03/08/2011
Publicación Internacional No.		WO 2012/019950 A1	Fecha 16/02/2012
3	(54) TITULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
PROCESO PARA PREPARAR 3-HALOALQUILPIRAZOLES			
4	CLASIFICACION INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 231/14			
5	(71) SOLICITANTE(S) _____ Esta persona también es inventor Para datos adicionales utilizar hoja de información adicional		
APELLIDOS O RAZON SOCIAL SYNGENTA PARTICIPATIONS AG		NOMBRE	IDENTIFICACION TIPO
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCION CIUDAD DEPARTAMENTO/ESTADO PAIS DE RESIDENCIA		Schwarzwaldallee 215 CH-4058 Basilea SUIZA	No. TELEFONO E-MAIL NACIONALIDAD O SUIZA LUGAR DE CONSTITUCION
7	(72) INVENTOR(ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información adicional		
APELLIDOS 1. WANG 2. SHETH 3. 4. 5.		NOMBRES LINHUA RITESH BHARAT	NACIONALIDAD ESTADOUNIDENSE ESTADOUNIDENSE
DIRECCION DE CORREO ELECTRONICO:			
8	DATOS INVENTOR(ES)		
PAIS RESIDENCIA 1. ESTADOS UNIDOS 2. ESTADOS UNIDOS 3. 4. 5.		DEPARTAMENTO/ESTADO North Carolina 27409 North Carolina 27409	CIUDAD Greensboro Greensboro
			DIRECCION Syngenta Crop Protection Inc., 410 Swing Road Syngenta Crop Protection Inc., 410 Swing Road
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S) INVENTOR(ES)			
_____ Los demás solicitantes y/o demás inventores se indican en una hoja a continuación			
9	(74) _____ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS CASTELLANOS ABONDANO		NOMBRES MARGARITA	IDENTIFICACION C.C. 39.779.654 T.P. 70.819
DIRECCION Calle 94A No. 7A-09		No. TELEFONO 7560770	
CIUDAD BOGOTA		E-MAIL info@castellanosyco.co	
PAIS COLOMBIA		No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
1. 2. 3.	(33) PAIS DE ORIGEN ESTADOS UNIDOS	CODIGO PAIS US	(31) NUMERO 61/372,122
			(32) FECHA (AAA/MM/DD) 2010/08/10
11	DECLARACION SOBRE USO DE RECURSOS GENETICOS O BIOLOGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen. ☐ SI ☒ NO NOTA: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACION SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina. ☐ SI ☒ NO NOTA: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCION DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente ☐ SI ☒ NO NOTA: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	
Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	
		Entidades sin animo de lucro	
		Copia de registro vigente en Cámara de Comercio. Hoja de información complementaria. Otros, especificar.	
14	AUTORIZACION DE NOTIFICACION EN LINEA ☐ SI ☒ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deber ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRONICO	N° 13-0010553, 13-0010554	Fecha: Febrero 1, 2013
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)			
Margarita Castellanos Abondano MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO - APODERADO 06 FEB. 2013			
16	ORDEN Y RELACION DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD		
Documentación Técnica		Documentación Jurídica	
Solicitud Internacional en Castellano			
1. ☒ Descripción N° de folios: 39		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° de reivindicaciones: 15		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° de folios: 1		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
7. ☒ Arte final 12 x 12		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad	
8. ☐ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 0010553	
				Bogotá D.C., Febrero 01 de 2013 - 15:38:17	
RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO				NI 800.174.641	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	535292704	01/02/2013	1.556.400.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO			Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN			500.000.00	500.000.00
					\$500.000.00
=====					
SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO			
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
		No. 13-024312- -00000-0000			
		Fecha: 2013-02-06 16:01:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR			
		Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI			
		Act. 411 PRESENTACION Folios: 90			
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Febrero 1 de 2013 - 15:38:21					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 0010554	
				Bogotá D.C., Febrero 01 de 2013 - 15:38:17	
RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO				NI 800.174.641	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VB. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	535292704	01/02/2013	1.556.400.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO	
5 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	150.000.00	
				\$150.000.00	
SON: **CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO No. 13-024312- -00000-0000 Fecha: 2013-02-06 16:01:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 90					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240 Febrero 1 de 2013 - 15:38:21					

4915

COLOMBIA

PODER

El (los) Gregory W. Warren
SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en la Carrera 9 No. 93-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso -administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Para la obtención de registros sanitarios; c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan, pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy 24 de Marzo de 2004

en Research Triangle Park, Carolina
del Norte 27709
por Gregory W. Warren

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned Gregory W. Warren
Syngenta Participations AG

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA CASTELLANOS A. and for MARGARITA CASTELLANOS a. attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09, Bogotá- Colombia, to prosecute

and to obtain the protection of my (our Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

a) Obtention of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights; b) For the obtention of Sanitary registrations; c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us; and that in all the above matters they may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Given and signed this 24th March 2004

in Research Triangle Park, North Carolina 27709

by Gregory W. Warren

Gregory W. Warren

(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization required)

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail: acastell@impsat.net.co

XC/cm

COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 24 de Marzo del año 2004

compareció (eron) personalmente Gregory W. Warren a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en representación de la Sociedad (Compañía denominada

Certifico: Syngenta Participations AG

- a) Que es una sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de
- b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es Basel, Suiza
- c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad /Compañía.
- d) Que el Sr. Gregory W. Warren esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior esta probado por medio de los siguientes documentos, que certifico he visto*

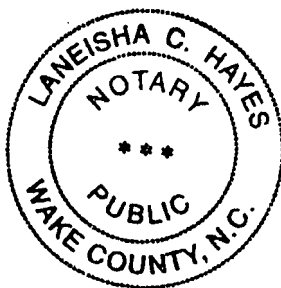
(Ciudad) REsearch Triangle Park

(Estado) Carolina del Norte 27709

Hoy del 24 de Marzo de 2004

(Notario Público) LANEISHA C. HAYES

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

**NOTARIAL (Corporation)**

On this 24th day of March of 2004 personally appeared Gregory W. Warren whom I know to be the person(s) who signed this document as representative(s) of the Corporation /Company named Syngenta Participations AG

I certify:

- a) That Syngenta Participations AG is a corporation (Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of Basel, Switzerland
- b) That the domicile of said Corporation/Company is Basel, Switzerland
- c) That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the object set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.
- d) That Mr. Gregory W. Warren is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The aforementioned was duly proven through the following documents and I duly certify having seen them*: on the 24th day of March, 2004 in Research Triangle Park, North Carolina 27709.

(City) Research Triangle Park

(State) North Carolina, 27709

this 24th day of March of the year 2004

(Notary Public)

Laneisha C. Hayes
 *Documents must be identified with date and origin
 3/24/04 - Research Triangle
 Park, North Carolina
 27709 -
 Syngenta Biotech, Inc.

ALVARO CASTELLANOS M. & CIA.

ABOGADOS COLOMBIA

Carrera 9 No. 93-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
 Tels.: (571) 610 74 20 / 60 / 80 - Fax (571) 610 07 06 - e-mail acastell@impsal.net.co

XC/cm



Wake County Register of Deeds
Post Office Box 1897
Raleigh, North Carolina 27602-1897

Laura M. Riddick
Register Of Deeds

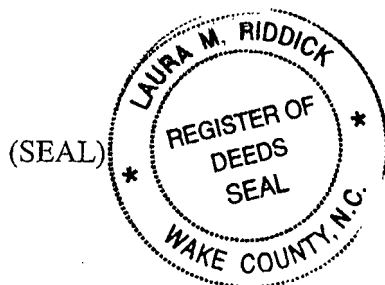
STATE OF NORTH CAROLINA

WAKE COUNTY

**CERTIFICATE OF REGISTER OF DEEDS THAT
NOTARY PUBLIC WAS ACTING NOTARY
AT TIME OF SIGNATURE**

I, LAURA M. RIDDICK, REGISTER OF DEEDS OF THE AFORESAID COUNTY AND STATE, DO HEREBY CERTIFY THAT Laneisha C. Haycs WAS, AT THE TIME OF SIGNING THE FOREGOING (OR ANNEXED) CERTIFICATE, A DULY COMMISSIONED AND QUALIFIED NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE COUNTY OF WAKE, STATE OF NORTH CAROLINA, AND AS SUCH FULL FAITH AND CREDIT IS DUE TO HIS OFFICIAL ACTS; AND, FURTHER, THAT HIS SIGNATURE THERETO IS IN HIS OWN PROPER HANDWRITING.

IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE HEREUNTO SET MY HAND AND SEAL OF OFFICE THIS, THE 30TH DAY OF MARCH, 2004.



Laura M. Riddick

REGISTER OF DEEDS
Carol

DEPUTY / ASSISTANT

APOSTILLE
(Convention de La Haye 5 octobre 1961)

1. COUNTRY: **UNITED STATES OF AMERICA**
2. This Public Document
has been signed by CARLA N. BROWN
3. acting in the capacity of DEPUTY REGISTER OF DEEDS
LAURA M. RIDDICK, REGISTER OF DEEDS
4. bears the seal/stamp of COUNTY OF WAKE, NORTH CAROLINA

CERTIFIED

5. at Raleigh, North Carolina
6. the 1ST DAY OF APRIL, 2004
7. by Deputy Secretary of State, State of North Carolina
8. No. 8117
9. Seal/Stamp:
10. Signature



Robyn S. Medlock

-----TRADUCCION OFICIAL No. -040417-----

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación
lleva el sello de la Traductora e Intérprete oficial, Res. 2755/68 y
01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.-----

------(Anexos a un poder otorgado por Syngenta
Participations AG)

(fdo) ilegible

3/24/04 Research Triangle Park, NC 27709

ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE

CONDADO DE WAKE

Yo, Laura M. Riddick, Registrador de Escrituras del condado y estado
antes mencionados, certifico por medio del presente que Laneisha C.
Hayes, al momento de firmar este documento era un Notario Público
debidamente comisionado y habilitado en y para el Condado de Wake,
Estado de Carolina del Norte, y como tal debe dares plena fe y crédito a
sus actos oficiales, y además, que su firma en el mismo es de su propia
letra.

En testimonio de lo cual, he impuesto aquí mi firma y sello de oficio,
hoy día 30 de Marzo de 2004.

Laura M. Riddick, Registrador de Escrituras

Por (fdo) ilegible

DORA SUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTÉRPRETE OFICIAL
RES. 2755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

Delegado

APOSTILLA

(Convención de La Haya de octubre 5, 1961)

1. País: Estados Unidos de América
 2. Este documento público ha sido firmado por CARLA N. BROWN
 3. actuando en su carácter de Delegado del Registrador de Escrituras
 4. lleva el sello de Laura M. Riddick, Registrador de Escrituras
- Condado de Wake, Carolina del Norte

CERTIFICADO

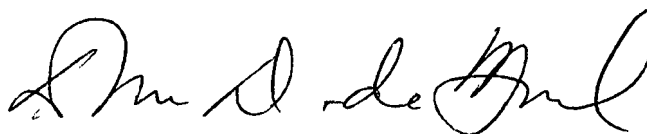
5. En Raleigh. Carolina del Norte
6. el día 1 de Abril de 2004
7. por el Secretario de Estado Delegado, Estado de Carolina del Norte
8. No. 8117
9. Sello: (sello en oblea ocre)

10. Firma

(fdo) Rodney S. Maddox

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, Abril 15, 2004



DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2109002
Dora Duque
CUBA
HOCUAGUO DESAMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

TEST

USC
PSE

TEXT

2:42

15

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
16 February 2012 (16.02.2012)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/019950 A1(51) International Patent Classification:
C07D 231/14 (2006.01)(21) International Application Number:
PCT/EP2011/063360(22) International Filing Date:
3 August 2011 (03.08.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/372,122 10 August 2010 (10.08.2010) US(71) Applicant (for all designated States except US): SYN-
GENTA PARTICIPATIONS AG [CH/CH];
Schwarzwalddallee 215, CH-4058 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WANG, Linhua
[US/US]; Syngenta Crop Protection Inc., 410 Swing
Road, Greensboro, North Carolina 27409 (US). SHEETH,
Ritesh Bharat [US/US]; Syngenta Crop Protection Inc.,
410 Swing Road, Greensboro, North Carolina 27409
(US).(74) Agent: THWAITE, Jonathan; Syngenta Crop Protec-
tion, Münchwilen AG, Schaffhauserstrasse, CH-4332
Stein (CH).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

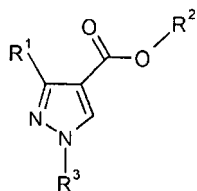
Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii))

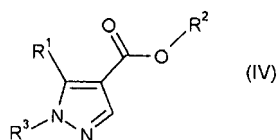
Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF 3-HALOALKYLPYRAZOLES



(I)



(IV)

(57) Abstract: The present invention provides a process for the preparation of a compound of formula (I) wherein R¹ is C₁-C₄ haloalkyl; R² is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and R³ is methyl or ethyl; comprising reacting a compound of formula (IV) wherein R¹, R² and R³ are as defined for the compound of formula I; with an alkylating agent in the presence of an amide.

PROCESS FOR THE PREPARATION OF 3-HALOALKYLPYRAZOLES

The present invention relates to N-alkylation of substituted pyrazoles. In particular, the invention relates to the isomerisation of N-alkylated substituted pyrazoles and to the preparation of selected isomers of N-alkylated substituted pyrazoles.

5

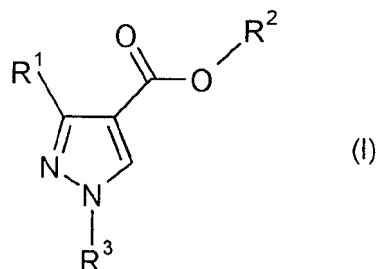
Fungicides for use in crop protection are produced on a very large scale, e.g. thousands of tons per year. Given the scale on which fungicides are produced, any improvement in the production process can represent significant cost savings.

10 N-alkylated substituted pyrazoles, for example ethyl 3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (DFPE), are valuable intermediates in the preparation of a number of fungicides, including Sedaxane, Isopyrazam and others. In DFPE only one of the nitrogen atoms in the pyrazole ring is alkylated.

15 According to WO 2006/045504, regioselective N-alkylation of substituted pyrazoles may be achieved by reacting the corresponding substituted pyrazoles with trialkyl phosphates or trialkylphosphonates. However, it would be desirable to increase the yield of the non-iso isomer in order to reduce costs and wastage in commercial production.

20

In a first aspect, the invention provides a process for the preparation of a compound of formula I:

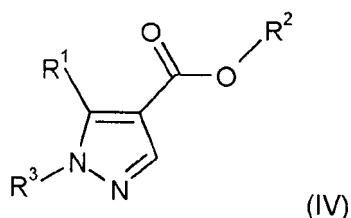


wherein R¹ is C₁-C₄ haloalkyl;

25 R² is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and

R³ is methyl or ethyl;

comprising reacting a compound of formula IV:



wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined for the compound of formula I;

with an alkylating agent in the presence of an amide.

5

The compound of formula IV is referred to herein as the "iso" isomer with respect to compounds of formula I.

10 The alkyl groups appearing in the above substituent definitions may be straight-chain or branched and are, for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl or tert-butyl, preferably methyl or ethyl. Halogen is generally fluorine, chlorine, bromine or iodine, preferably fluorine. C_1 - C_4 haloalkyl groups are derived from the mentioned C_1 - C_4 alkyl groups and are preferably difluoromethyl or trifluoromethyl.

15 Aryl refers to aromatic hydrocarbon ring systems which may be a single ring or multiple rings which are fused together or linked covalently. Examples for aryl groups are phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, indenyl, anthracenyl, phenanthrenyl and biphenyl.

Heteroaryl refers to aromatic ring systems comprising mono-, bi- or tricyclic systems wherein at least one oxygen, nitrogen or sulfur atom is present as a ring member. Examples are furyl, thienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, 20 isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazinyl, tetrazinyl, indolyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, indazolyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl and 25 naphthyridinyl.

R^2 for example may be optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl. This means that the alkyl, aryl and heteroaryl groups may or may not carry one or more identical or different substituents. Normally not more than three substituents are present at the same time. Examples of substituents are:

30 halogen, alkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, alkenyl, haloalkenyl, cycloalkenyl, alkynyl, haloalkynyl, alkoxy, haloalkoxy, cycloalkoxy, alkenyloxy, haloalkenyloxy, alkynyloxy, haloalkenyloxy, alkylthio, haloalkylthio, cycloalkylthio, alkenylthio, alkynylthio, alkylcarbonyl, haloalkylcarbonyl, cycloalkylcarbonyl, alkenylcarbonyl,

alkynylcarbonyl, alkoxyalkyl, cyano, nitro, hydroxy, mercapto, amino, alkylamino and dialkylamino.

Preferred optional substituents are C₁-C₈ alkyl, halo-C₁-C₈ alkyl, C₃-C₈ cycloalkyl, C₃-C₈ cycloalkyl-C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, halo-C₂-C₈ alkenyl, C₃-C₈ cyclo-
 5 C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, halo-C₂-C₈ alkynyl, C₁-C₈ alkoxy, halo-C₁-C₈ alkoxy, C₃-C₈ cycloalkoxy, C₂-C₈ alkenyloxy, halo-C₂-C₈ alkenyloxy, C₂-C₈ alkynyloxy, halo-C₂-C₈ alkenyloxy, C₁-C₈ alkylthio, halo-C₁-C₈ alkylthio, C₃-C₈ cycloalkylthio, C₂-C₈ alkenylthio, C₂-C₈ alkynylthio, C₁-C₈ alkylcarbonyl, halo-C₁-C₈ alkylcarbonyl, C₃-C₈ cycloalkylcarbonyl, C₂-C₈ alkenylcarbonyl, C₂-C₈ alkynylcarbonyl, C₁-C₈ alkoxy-C₁-C₈
 10 alkyl, cyano, nitro, hydroxy, mercapto, amino, C₁-C₈ alkylamino and C₁-C₈ dialkylamino.

More preferred optional substituents are C₁-C₄ alkyl, halo-C₁-C₄ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₃-C₆ cycloalkyl-C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, halo-C₂-C₄ alkenyl, C₃-C₆ cyclo-
 C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, halo-C₂-C₄ alkynyl, C₁-C₄ alkoxy, halo-C₁-C₄ alkoxy, C₃-C₆ cycloalkoxy, C₂-C₄ alkenyloxy, halo-C₂-C₄ alkenyloxy, C₂-C₄ alkynyloxy, halo-C₂-C₄
 15 alkenyloxy, C₁-C₄ alkylthio, halo-C₁-C₄ alkylthio, C₃-C₆ cycloalkylthio, C₂-C₄ alkenylthio, C₂-C₄ alkynylthio, C₁-C₄ alkylcarbonyl, halo-C₁-C₄ alkylcarbonyl, C₃-C₆ cycloalkylcarbonyl, C₂-C₄ alkenylcarbonyl, C₂-C₄ alkynylcarbonyl, C₁-C₄ alkoxy-C₁-C₄ alkyl, cyano, nitro, hydroxy, mercapto, amino, C₁-C₄ alkylamino and C₁-C₄ dialkylamino.

More preferred optionally substituents are C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy, halo-C₁-C₄ alkoxy, halogen, hydroxy, cyano, nitro and amino.

Typical examples for optionally substituted aryl include 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2-bromophenyl, 3-bromophenyl, 4-bromophenyl, 2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 4-methylphenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 2-cyanophenyl, 25 3-cyanophenyl, 4-cyanophenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 2-trifluoromethoxyphenyl, 3-trifluoromethoxyphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 2,3-difluorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 2,5-difluorophenyl, 2,6-difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 3,5-difluorophenyl, 2,3-dichlorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2,5-dichlorophenyl, 2,6-dichlorophenyl, 3,4-dichlorophenyl, 3,5-dichlorophenyl, 2,3-dibromophenyl, 2,4-dibromophenyl, 2,5-dibromophenyl, 2,6-dibromophenyl, 3,4-dibromophenyl, 3,5-dibromophenyl, 2,3-dimethylphenyl, 2,4-dimethylphenyl, 2,5-dimethylphenyl, 2,6-dimethylphenyl, 3,4-dimethylphenyl, 3,5-dimethylphenyl, 2,3-dimethoxyphenyl, 2,4-dimethoxyphenyl, 2,5-dimethoxyphenyl, 2,6-dimethoxyphenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, 3,5-dimethoxyphenyl, 2,3-dicyanophenyl, 2,4-dicyanophenyl, 2,5-dicyanophenyl, 2,6-dicyanophenyl, 3,4-dicyanophenyl, 3,5-dicyanophenyl, 2,3-bis(trifluoromethyl)phenyl, 2,4-bis(trifluoromethyl)phenyl, 2,5-bis(trifluoromethyl)phenyl, 2,6-bis(trifluoromethyl)phenyl, 3,4-bis(trifluoromethyl)phenyl,

3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl, 2,3-bis(trifluoromethoxy)phenyl, 2,4-bis(trifluoromethoxy)phenyl, 2,5-bis(trifluoromethoxy)phenyl, 2,6-bis(trifluoromethoxy)phenyl, 3,4-bis(trifluoromethoxy)phenyl, 3,5-bis(trifluoromethoxy)phenyl, 2-chloro-5-fluorophenyl, 2-fluoro-5-methylphenyl, 2-fluoro-5-methoxyphenyl, 5-chloro-2-fluorophenyl, 2-chloro-5-methylphenyl, 2-chloro-5-methoxyphenyl, 5-fluoro-2-methylphenyl, 5-chloro-2-methylphenyl, 5-methoxy-2-methylphenyl, 5-fluoro-2-methoxyphenyl, 5-chloro-2-methoxyphenyl and 2-methoxy-5-methylphenyl.

Typical examples for optionally substituted heteroaryl include 5-methyl-3-trifluoromethylpyrazol-1-yl, 3-methyl-5-trifluoromethylpyrazol-1-yl, 3,5-bis-trifluoromethylpyrazol-1-yl, 3,5-dimethylpyrazol-1-yl, 5-ethyl-3-trifluoromethylpyrazol-1-yl, 5-methyl-3-trifluoromethoxypyrazol-1-yl, 2-methyl-4-trifluoromethylimidazol-1-yl, 4-methyl-2-trifluoromethylimidazol-1-yl, 2,4-bis-trifluoromethylimidazol-1-yl, 2,4-dimethylimidazol-1-yl, 2-ethyl-4-trifluoromethylimidazol-1-yl, 2-methyl-4-trifluoromethoxyimidazol-1-yl, 5-methyl-3-trifluoromethyl[1,2,4]triazol-1-yl, 3-methyl-5-trifluoromethyl[1,2,4]triazol-1-yl, 3,5-bis-trifluoromethyl[1,2,4]triazol-1-yl and 3,5-dimethyl[1,2,4]triazol-1-yl, 5-ethyl-3-trifluoromethyl[1,2,4]triazol-1-yl, 5-methyl-3-trifluoromethoxy[1,2,4]triazol-1-yl.

Cycloalkyl on its own or as part of another substituent is, depending upon the number of carbon atoms mentioned, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl.

Alkoxy on its own or as part of another substituent is, depending upon the number of carbon atoms mentioned, for example methoxy, ethoxy, 1-propoxy, 2-propoxy, n-butoxy, 2-n-butoxy, or 2-tert-butoxy.

Alkenyl on its own or as part of another substituent is, depending upon the number of carbon atoms mentioned, for example, ethenyl, allyl, propen-1-yl, buten-2-yl, buten-3-yl, penten-1-yl, penten-3-yl, hexen-1-yl or 4-methyl-penten-3-yl.

Alkynyl on its own or as part of another substituent is, depending upon the number of carbon atoms mentioned, for example, ethynyl, propyn-1-yl, propyn-2-yl, butyn-1-yl, butyn-2-yl, 1-methyl-2-butyne, hexyn-1-yl or 1-ethyl-2-butyne.

Preferably, R¹ is difluoromethyl or trifluoromethyl;

Preferably R² is C₁-C₈ alkyl, phenyl, or phenyl-C₁-C₈ alkyl, wherein the alkyl, phenyl and phenylalkyl are each optionally substituted with one or more of, e.g. 1 to 3, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ haloalkyl, C₁-C₄ alkoxy, halo-C₁-C₄ alkoxy, halogen, hydroxy, cyano, nitro and amino. More preferably R² is C₁-C₈ alkyl or C₁-C₈ haloalkyl, phenyl or benzyl, wherein the phenyl and benzyl are each optionally substituted with halogen, e.g. 1 to 3

halogen atoms. Even more preferably R^2 is C_1 - C_6 alkyl, e.g. C_1 - C_4 alkyl. Most preferably R^2 is methyl or ethyl.

Preferably R^3 is methyl.

The processes according to the invention are suitable preferably for the preparation of compounds of formula I wherein R^1 is difluoromethyl or trifluoromethyl; R^2 is C_1 - C_6 alkyl, e.g. ethyl; and R^3 is methyl.

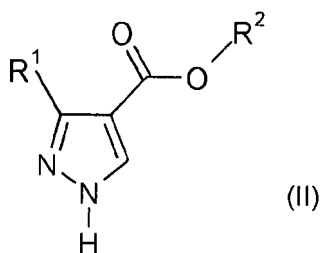
The processes according to the invention are especially suitable for the preparation of compounds of formula I wherein R^1 is difluoromethyl.

The processes according to the invention are very especially suitable for the preparation of compounds of formula I wherein R^1 is difluoromethyl, R^2 is ethyl, and R^3 is methyl.

The processes according to the invention are also very especially suitable for the preparation of compounds of formula I wherein R^1 is trifluoromethyl; R^2 is ethyl, and R^3 is methyl.

The compound of formula IV may be provided as a mixture comprising the compound of formula IV and the compound of formula I. For example, compounds of formula IV may be produced by N-alkylating the corresponding pyrazole. This will generally result in a mixture of compounds of formula IV and formula I. The present invention provides a process for increasing the proportion of the compound of formula I in a mixture comprising a compound of formula I and a compound of formula IV.

The compound of formula IV may be provided as a mixture comprising a compound of formula I and a compound of formula IV, and wherein said mixture is prepared by N-alkylating a compound of formula II:



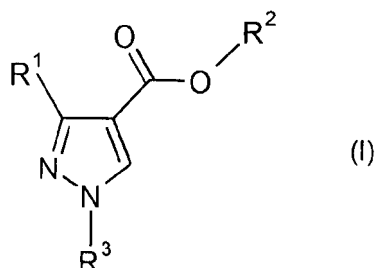
wherein R^1 and R^2 are as defined for the compound of formula I;

e.g. thereby producing a mixture comprising a compound of formula I and a compound of formula IV.

It may be advantageous in some cases to N alkylate the corresponding substituted pyrazole and isomerise any compound of formula IV produced from the alkylation

substantially at the same time, e.g. simultaneously. The reaction may be performed in one step.

Accordingly, in a further aspect, the invention provides a process, e.g. a regioselective process, for the preparation of a compound of formula I:

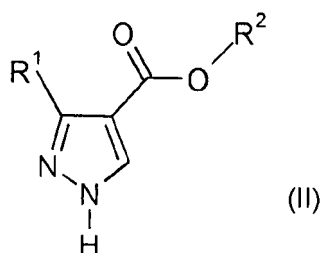


wherein R¹ is C₁-C₄ haloalkyl;

R² is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl;

R³ is methyl or ethyl;

comprising reacting a compound of formula II:



wherein R¹ and R² are as defined for the compound of formula I;

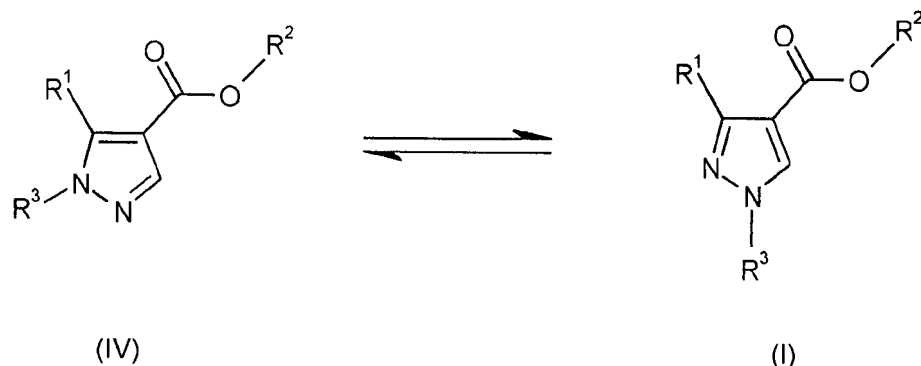
with an alkylating agent in the presence of an amide.

Preferred definitions of R¹, R² and R³ are the same as those given above. Most preferably R¹ is difluoromethyl, R² is C₁-C₆ alkyl e.g. ethyl and R³ is methyl.

Without being bound by theory, it is thought that the alkylating agent and the amide act as a catalyst to inter-convert the compound of formula I and the compound of formula IV, thereby promoting the proportions of the compounds of formula I and IV to thermodynamic equilibrium.

In a further aspect, the invention provides a process for inter-converting a compound of formula IV and a compound of formula I according to Scheme I:

Scheme I



wherein R^1 is C_1 - C_4 haloalkyl;

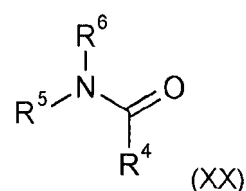
R^2 is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and

5 R^3 is methyl or ethyl;

using an alkylating agent and an amide as inter-conversion reagents.

Preferred definitions of R^1 , R^2 and R^3 are the same as those given above. Most
10 preferably R^1 is difluoromethyl, R^2 is C_1 - C_6 alkyl, e.g. ethyl, and R^3 is methyl.

Preferably the amide is a tertiary amide, e.g. a compound of formula XX:



wherein R^4 is H or C_1 - C_4 alkyl;

15 R^5 is C_1 - C_4 alkyl;

R^6 is C_1 - C_4 alkyl;

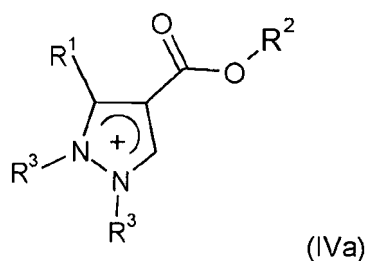
or R^4 and R^5 are together C_2 - C_5 alkyene;

or R^5 and R^6 are together C_2 - C_5 alkyene.

20 More preferably R^4 is H or C_1 - C_4 alkyl; R^5 is C_1 - C_4 alkyl; or R^4 and R^5 are together C_2 - C_5 alkyene; and R^6 is C_1 - C_4 alkyl. Most preferably the amide is N, N-dimethylformamide, N, N-dimethylacetamide or N-methyl-2-pyrrolidone.

Without being bound by theory it is understood that inter-conversion of the compound
25 of formula I and IV proceeds via the pyrazolium cation. The alkylating agent is preferably a strong alkylating agent, e.g. one that is capable of alkylating a compound

of formula IV to form the corresponding pyrazolium cation, e.g. a compound of formula IVa



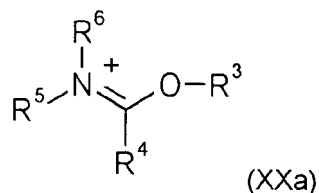
wherein R¹, R² and R³ are as defined for a compound of formula IV.

5

The alkylating agent and amide are present simultaneously in the reactions of the invention, e.g. as a mixture comprising the alkylating agent and amide. They may be added separately or simultaneously. When added simultaneously, if desired, they may be added as a salt, e.g. formed by alkylation of the amide by the alkylating agent.

10 Similarly, the amide and alkylating agent may form ions *in situ* arising from alkylation of the amide by the alkylating agent, thereby creating an "ionic liquid". In other words, the reactions of the invention may comprise a non-aqueous phase containing dispersed ions arising from alkylation of the amide by the alkylating agent.

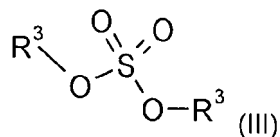
15 The alkylating agent may be one that is capable of alkylating an amide, preferably a tertiary amide, e.g. to form a compound of formula XXa



wherein R⁴, R⁵ and R⁶ are as defined for a compound of formula XX and R³ is methyl or ethyl.

20

More preferably the alkylating agent is a compound of formula III:



wherein R³ is methyl or ethyl.

25 Preferably the reactions of the invention employ a methylating agent or ethylating agent, more preferably a methylating agent, e.g. a methylating agent this is capable of methylating a compound of formula IV and/or an amide such as a tertiary amide, e.g. a

compound of formula XX. More preferably the methylating agent is a compound of formula III in which R³ is methyl, e.g. dimethylsulphate.

5 In one embodiment the alkylating agent is dimethylsulphate and the amide is N, N-dimethylformamide. In another embodiment the alkylating agent is dimethylsulphate and the amide is N, N-dimethylacetamide. In another embodiment the alkylating agent is dimethylsulphate and the amide is N-methyl-2-pyrrolidone.

10 The reaction according to the invention can be carried out in an inert solvent, preferably an anhydrous inert solvent. Suitable solvents are, for example, xylene, mesitylene, tert-butyl benzene, chlorobenzene, 1,2-dichlorobenzene, Decalin, dibutyl ether, dipentyl ether, diphenyl ether and anisole. The reaction according to the invention is preferably carried out neat, e.g. without an additional solvent.

15 The temperature of the reaction in which the compound of formula IV is converted into the compound of formula I may be carried out at a temperature of e.g. 50 to 250°C, e.g. 100 to 200°C, e.g. 140 to 180°C. Preferably the reaction is performed at at least 100°C, at least 120°C, at least 140°C, at least 160°C. A person skilled in the art would be able to optimise the reaction to find the most suitable temperature.

20 The alkylating agent may be present in the reaction at 0.05 molar equivalents to 5 molar equivalents. We have found that increasing the concentration of alkylating agent increases the rate at which inter-conversion takes place, however larger amount of alkylating agent can affect yield. The amount of alkylating agent is preferably less than 25 1 molar equivalent. Preferably the alkylating agent is 0.2 molar equivalents to 0.7 molar equivalents, most preferably 0.3 molar equivalents to 0.5 molar equivalents.

Equivalents are relative to the molar amount of the compound of formula IV or the compound of formula IV and compound of formula I when both are present.

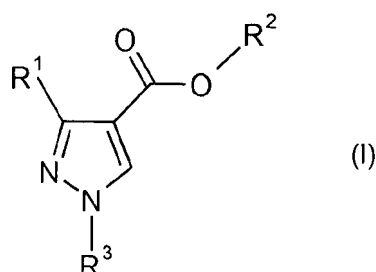
30 The amide may be present in the reaction at 0.1 molar equivalents to 10 molar equivalents, preferably 0.2 molar equivalents to 2 molar equivalents, most preferably 0.5 molar equivalents to 1.5 molar equivalents. Equivalents are relative to the molar amount of the compound of formula IV or the compound of formula IV and the compound of formula I when both are present. In one embodiment the alkylating agent and amide are present in a catalytic amount.

35

WO 2008/145257 describes synthesis routes to N-alkylated substituted pyrazoles using methylhydrazine. The use of methylhydrazine instead of hydrazine allows synthesis of N-alkylated substituted pyrazoles in which a methyl group is placed on the desired pyrazole nitrogen atom thereby avoiding the need for a separate step for alkylation.

- 5 The present invention now provides an alkylation step that allows synthesis of the non-iso isomers with high regioselectivity. This makes a route involving hydrazine more feasible.

- 10 In a further aspect, the invention provides a process, e.g. a regioselective process, for the preparation of a compound of formula I:



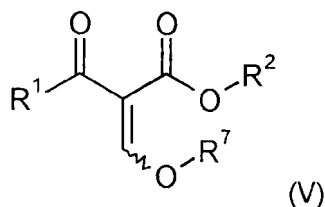
wherein R¹ is C₁-C₄ haloalkyl;

R² is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and

- 15 R³ is methyl or ethyl;

comprising

- a. reacting a compound of formula V:



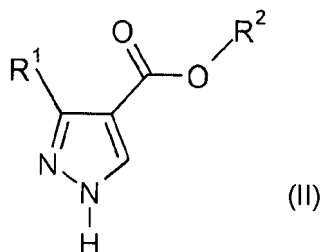
- 20 wherein R¹ is C₁-C₄ haloalkyl;

R² is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and

R⁷ is hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl;

25

with hydrazine to produce a compound of formula II:

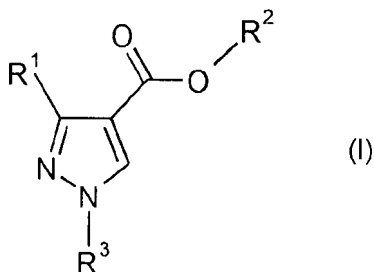


wherein R^1 and R^2 are as defined for formula I; and

- 5 b. reacting the compound of formula II with an alkylating agent in the presence of an amide.

Preferred definitions of R^1 , R^2 and R^3 are the same as those given above and R^7 is preferably hydrogen or C_1 - C_6 alkyl. Most preferably R^1 is difluoromethyl, R^2 is C_1 - C_6 alkyl e.g. ethyl, R^3 is methyl and R^7 is hydrogen or C_1 - C_6 alkyl e.g. ethyl. Preferably the
10 alkylating agent and amide are as described above.

In a further aspect alkylation of a compound of formula II and isomerisation may be carried out in separate steps. Accordingly, in a further aspect the invention provides a process, e.g. a regioselective process, for the preparation of a compound of formula
15 I:



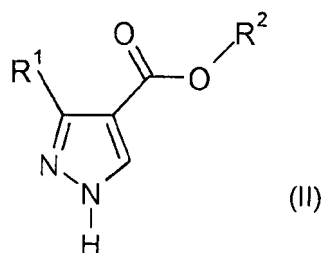
wherein R^1 is C_1 - C_4 haloalkyl;

R^2 is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and

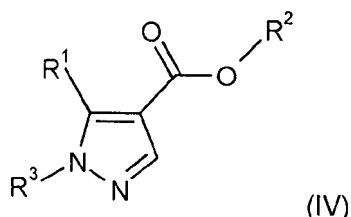
20 R^3 is methyl or ethyl;

comprising

- b1. reacting a compound of formula II:



wherein R^1 and R^2 are as defined for the compound of formula I; with an alkylating agent to produce a mixture comprising a compound of formula I and a compound of formula IV

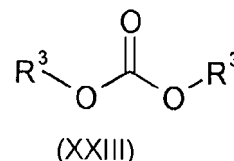
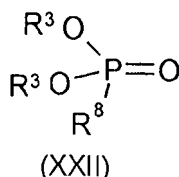
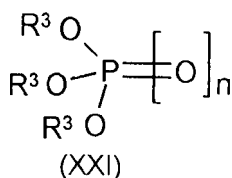
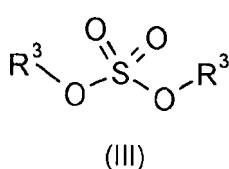


wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined for the compound of formula I; and

b2. reacting the mixture from b1. with an alkylating agent in the presence of an amide.

Preferred definitions of R^1 , R^2 and R^3 are the same as those given above. Most preferably R^1 is difluoromethyl, R^2 is C_1 - C_6 alkyl e.g. ethyl and R^3 is methyl.

The alkylating agent used in step b1. may or may not be the same as the alkylating agent used in step b2. Preferred alkylating agents for use in step b2 are described above. The alkylating agent used in step b1. may be selected from known alkylating agents. Suitable alkylating agents include for example alkyl phosphates, alkyl phosphonates, alkyl phosphites, alkyl sulphates and alkyl carbonates, for example a compound of formula III, XXI, XXII or XXIII:



wherein

R^3 is methyl or ethyl;

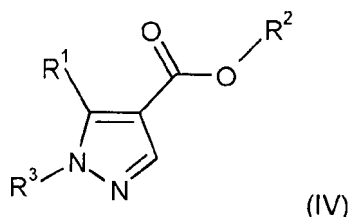
R^8 is hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl, preferably hydrogen or C_1 - C_6 alkyl, e.g. ethyl; and

n is 0 or 1, preferably 1.

Preferred alkylating reagents are compounds of formula III and XXI, particularly alkylphosphates and alkylsulphonates. Dimethylsulphate and trimethylphosphate are particularly preferred. In one embodiment the alkylating reagent is dimethylsulphate, in another embodiment the alkylating reagent is trimethylphosphate. Alkylation may be performed in the presence of a base. Suitable bases are for example hydroxides and carbonates, e.g. of alkali metals. Methods of alkylating compounds of formula II are described for example in WO 2006/045504.

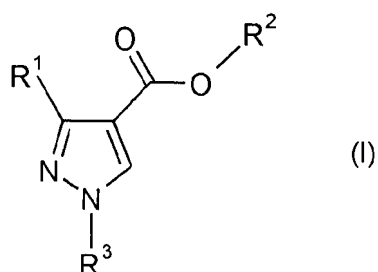
The compounds of formula II are known or can be prepared using hydrazine analogously to processes known in the literature. For example, such compounds can be prepared from the 3-oxo-carboxylic acid esters on which they are based by means of a two-step synthesis by reaction with trimethyl orthoformate and subsequent reaction with hydrazine. Such reactions are described, for example, in JP-2000-044541. A further synthesis route for the preparation of compounds of formula II is described in JP-2001-322983, wherein, for example, 3-trifluoromethyl-1H-pyrazole-4-carboxylic acid ethyl ester is prepared starting from 3-chloro-4,4,4-trifluoro-2-formyl-2-butenic acid ethyl ester by reaction with hydrazine. Also, WO 2006/045504 discusses procedures that may be employed for producing compounds of formula II from compounds of formula V using hydrazine. Compounds of formula III and XX are commercially available.

In a further aspect of the invention, there is provided use of an alkylating agent and an amide, e.g. as catalyst, in the conversion of a compound of formula IV:



wherein R^1 is C_1 - C_4 haloalkyl,
 R^2 is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and
 R^3 is methyl or ethyl;

into a compound of formula I:

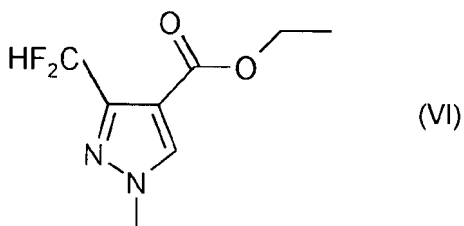


wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined for the compound of formula IV.

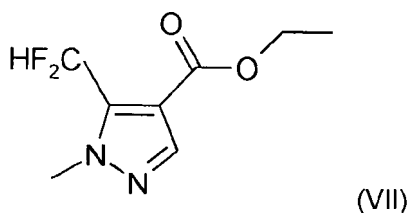
- Preferred definitions of R^1 , R^2 , and R^3 are the same as those given above. Most preferably R^1 is difluoromethyl, R^2 is C_1 - C_6 alkyl e.g. ethyl and R^3 is methyl. Preferably the alkylating agent and amide are as described above.

- In a further aspect there is provided a catalyst, e.g. for converting a compound of formula IV to a compound of formula I, comprising an alkylating agent and an amide.
- 10 Preferably the alkylating agent and amide are as described above. Such a catalyst will usually exist as an ionic liquid.

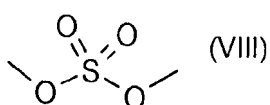
In a further aspect of the invention there is provided a process, e.g. a regioselective process, for preparing a compound of formula VI:



- 15 comprising reacting a compound of formula VII:

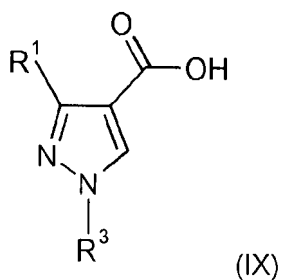


with a compound of formula VIII:



- 20 in the presence of an amide selected from dimethylformamide, N, N-dimethylacetamide and N-methyl-2-pyrrolidone.

Compounds of formula I may be subsequently converted into the corresponding acid. Such compounds may also be useful intermediates in the production of fungicides, see e.g. WO 2008/145257. For example, compounds of formula I may be converted into compounds of formula IX:

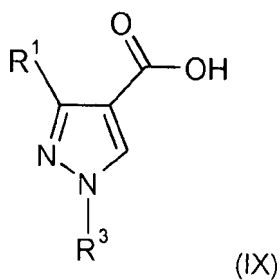


5

wherein R^1 and R^3 are as defined for the compound of formula I; by hydrolysing the compound of formula I.

Accordingly, the invention provides a process for the preparation of a compound of formula IX:

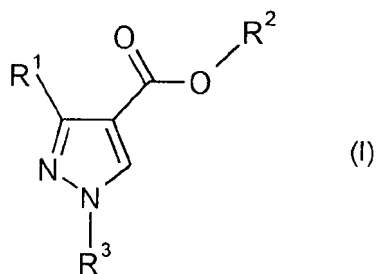
10



wherein R^1 is C_1 - C_4 haloalkyl; and R^3 is methyl or ethyl;

15 comprising

1. preparing a compound of formula I:



wherein R^1 and R^3 are as defined for the compound of formula IX; and R^2 is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; according to the invention; and

20

2. hydrolysing the compound of formula I to produce the compound of formula IX.

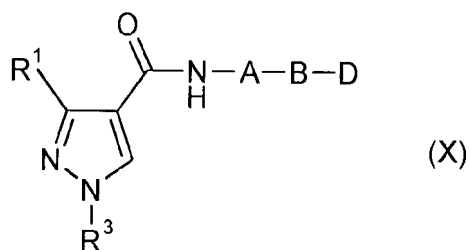
Preferred definitions of R^1 , R^2 , and R^3 are the same as those given above. Most preferably R^1 is difluoromethyl, R^2 is C_1 - C_6 alkyl e.g. ethyl and R^3 is methyl.

5

Hydrolysis of the compound of formula I may be achieved by performing the steps:

- i) saponifying that compound in situ leading to the formation of a compound of formula I by
 - ii) adding a base to form the anion of the compound of formula IX;
 - 10 ii') adding an acid to form the compound of formula IX;
- e.g. as described in WO 2008/145257.

In a further aspect the invention provides a process for the preparation of a compound of formula X:



15

wherein R^1 is C_1 - C_4 haloalkyl;

R^3 is methyl or ethyl;

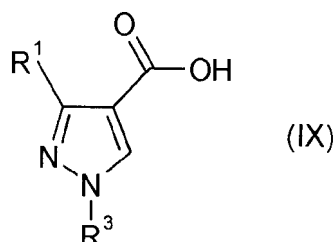
A is thienyl, phenyl, or ethylene each optionally substituted by one to three groups independently selected from halogen, methyl and methoxy;

20 B is a direct bond, cyclopropylene, an annelated bicyclo[2.2.1]heptane- or bicyclo[2.2.1]heptene ring;

D is hydrogen, halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 haloalkoxy, C_3 - C_6 cycloalkyl, C_1 - C_6 alkylidene, C_1 - C_6 haloalkylidene, phenyl or phenyl optionally substituted by one to three substituents independently selected from halogen and

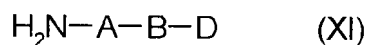
25 trihalomethylthio;

comprising providing a compound of formula IX:



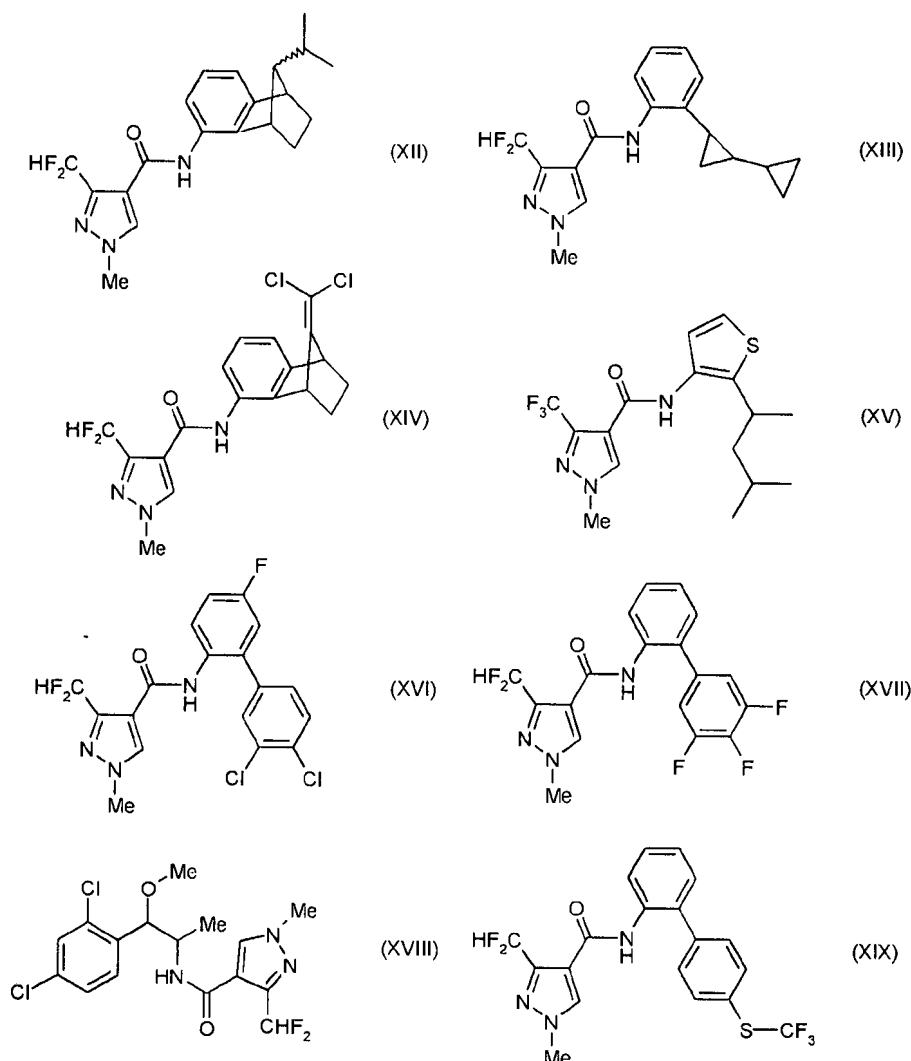
wherein R^1 is C_1 - C_4 haloalkyl and R^3 is methyl or ethyl;

according to the processes described above; and
 reacting the compound of formula IX or the corresponding acid-halide with a compound
 of formula XI:



5 wherein A, B and D are as defined for the compound of formula X.

The compound of formula X is preferably a compound of formula XII (Isopyrazam), a
 compound of formula XIII (Sedaxane), a compound of formula XIV, a compound of
 formula XV (Penthiopyrad), a compound of formula XVI (Bixafen), a compound of
 10 formula XVII (Fluxapyroxad), a compound of formula XVIII, or a compound of formula
 XIX:



The step of reacting the compound of formula IX or the corresponding acid-halide with
 a compound of formula XI may be performed according to known methods, e.g. as
 15 described in WO 2004/035589 or WO 2009/135860. For example, the compound of
 formula IX may be treated with a halogenating agent, such as thionyl chloride, oxalyl

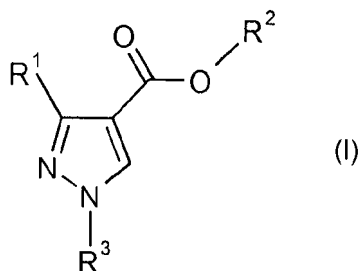
chloride, phosgene, SF₄, DAST, deoxofluor or thionylbromide to provide the acid-halogen, e.g. the acid chloride, which may then be reacted with the compound of formula XI in the presence of a suitable base, e.g. LiOH, KOH, NaOH, NEt₃, NaHCO₃, KHCO₃, Na₂CO₃ or K₂CO₃, e.g. in a solvent such as toluene, xylenes, dichloromethane, ethyl acetate or DMF, e.g. at -10°C to 30°C.

Isopyrazam, Sedaxane, Penthiopyrad, Fluxapyroxad and Bixafen are known fungicides. The compound of formula XIV is known, e.g. from WO 2007/048556, the compound of formula XVIII is known e.g. from WO 2010/000612, the compound of formula XIX is known e.g. from WO 2008/053044.

We have found that the compounds of formula I and IV have different boiling points which may be exploited to separate the compound of formula I from the compound of formula IV. Thus, the process may comprise separating a mixture of compounds of formula I and IV by distillation. For example, iso-DFPE has a boiling point of approximately 95°C/10mbar, whereas DFPE has a boiling point of approximately 120°C/1mbar. This separation step may be performed after completion of isomerisation or may be performed simultaneously with isomerisation, e.g. when the process is continuous. The compound of formula I may be purified by crystallisation.

Table 1 shows examples of compounds of formula I of the invention.

Table 1: Compounds of formula I



Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃
A1	CF ₂ H	CH ₂ CH ₃	CH ₃
A2	CF ₂ H	CH ₃	CH ₃
A3	CF ₂ H	CH ₃	CH ₂ CH ₃
A4	CF ₂ H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃
A5	CF ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃
A6	CF ₃	CH ₃	CH ₃
A7	CF ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃
A8	CF ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃

The present invention will now be described by way of the following non-limiting Examples. Those skilled in the art will promptly recognize appropriate variations from the procedures both as to reactants and as to reaction conditions and techniques.

5

All references mentioned herein are incorporated by reference in their entirety. All aspects and preferred features of the invention may be combined with each other, except where this is evidently not possible.

10 Figures

Figure 1

Figure 1 shows that ethyl 5-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (iso-DFPE) reverts into ethyl 3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (DFPE) under conditions according to the invention. The Y axis indicates the amount of DFPE as a proportion of the combined amount of DFPE and iso-DFPE. The X axis indicates time. Experimental details are described under Example 8. DMF is dimethylformamide, NMP is N-methyl-2-pyrrolidone, DMA is N, N-dimethylacetamide, DMS is dimethylsulphate. "DMF/DMS 0.5 equiv" means pre-formed DMF/DMS salt as described in Example 1, i.e., by treatment of 0.5 molar equivalents of DMF and 0.5 molar equivalents of DMS relative to the combined amount of DFPE and iso-DFPE.

20

Figure 2

Figure 2 shows that ethyl 5-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (iso-DFPE) reverts into ethyl 3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (DFPE) under conditions according to the invention. The Y axis indicates the amount of DFPE as a proportion of the combined amount of DFPE and iso-DFPE. The X axis indicates time. Experimental details are described under Example 9.

25

Examples

Example 1:

Preparation of an amide/dimethylsulfate salt: dimethylsulfate (1 molar equivalent) and amide (1.2 molar equivalents), are heated to 70°C for 1.5 hours. Once cooled, the
5 resulting solution is available for use.

Example 2:

A solution of ethyl 5-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (iso-DFPE) (~98%, 56.1 g, 0.27 mol) and dimethylformamide (27.1 g, 0.37 mol) was stirred at room
10 temperature. Dimethylsulphate (12.1 g, 0.10 mol) was added. The resulting solution was heated gradually to 160°C and held for 4 hours. The solution was then heated gradually to 170°C over 30 minutes and held for additional 1.5 hours for a total reaction time of 6 hours at ≥160°C. Quantitative GC analysis of the reaction mass indicated the solution yields to be 49.8 g of ethyl 3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-
15 carboxylate (DFPE) and 5.4 g of iso-DFPE.

Example 3:

A solution of ethyl 5-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (iso-DFPE) (>99%, 2.04 g, 0.01 mol), N, N-dimethylformamide /dimethylsulfate salt (1.00 g, 0.005
20 mol) and N, N-dimethylformamide (0.37 g, 0.005 mol) was stirred at room temperature. The resulting solution was heated gradually to 160°C and held for 7 hours. The conversion to ethyl 3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (DFPE) was approximately 95.7%.

Example 4:

A solution of ethyl 5-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (iso-DFPE) (>99%, 2.04 g, 0.01 mol), N-methyl-2-pyrrolidone/dimethylsulfate salt (1.12 g, 0.005
mol) and N-methyl-2-pyrrolidone (0.50 g, 0.005 mol) was stirred at room temperature. The resulting solution was heated gradually to 160°C and held for 7 hours. The
30 conversion to ethyl 3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (DFPE) was approximately 93.5%.

Example 5:

A solution of ethyl 5-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (iso-DFPE) (>99%, 2.04 g, 0.01 mol), N,N-dimethylacetamide /dimethylsulfate salt (1.06 g, 0.005
35 mol) and N,N-dimethylacetamide (0.44 mg, 0.005 mol) was stirred at room temperature. The resulting solution was heated gradually to 160°C and held for 7

hours. The conversion to ethyl 3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (DFPE) was approximately 82.2%.

Example 6:

- 5 To 147.2 g of a crude mixture of ethyl 5-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (iso-DFPE) and ethyl 3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (DFPE) (iso-DPFE: 50.1 g; DFPE: 85.3 g) was added 43.8 g of N,N-dimethylformamide and 12.6 g of dimethylsulfate. The resulting solution was heated gradually to 160°C and held for 4 hours. The solution was then heated gradually to
- 10 170°C over 30 minutes and held for an additional 1.5 hours for a total reaction time of 6 hours at ≥160°C. Quantitative GC analysis of the reaction mass indicated the solution yields to be 120.1 g of DFPE and 9.1 g of iso-DFPE. The unreacted iso-DFPE was then distilled out and recycled in the next batch. The crude product of DFPE from distillation bottom was dissolved in toluene and can be used directly for the next step,
- 15 e.g. hydrolysis, without any further purification.

Example 7:

- To 1.9 g of ethyl 3-difluoromethylpyrazole-4-carboxylate (NHDFPE) was added 2.5 g of N, N-dimethylformamide /dimethylsulfate salt. The mixture was heated to 160°C and
- 20 stirred for 7 hours. The isomer ratio of ethyl 3-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (DFPE): ethyl 5-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (iso-DFPE) at end of reaction time based on GC analysis was 98:2.

Example 8:

- 25 In each reactor of a multi-pot reaction block was placed 2.0 g (10 mmol) of ethyl 5-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (iso-DPFE) and amide/dimethylsulfate salt. The reaction block was heated to 170°C and stirred for 8 hours. Samples were taken periodically for GC analysis. Results are shown in Figure
- 1.

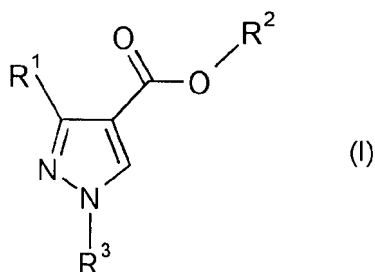
30

Example 9:

- In each reactor of a multi-pot reaction block was placed 2.0 g (10 mmol) of ethyl 5-(difluoromethyl)-1-methyl-1H-pyrazole-4-carboxylate (iso-DPFE), DMF/dimethylsulfate salt (1.0-2.5 mmol) , and 0.7 g DMF (10 mmol). The reaction block was heated to
- 35 150°C and stirred for 8 hours. Samples were taken periodically for GC analysis. Results are shown in Figure 2.

What is claimed is:

1. A process for the preparation of a compound of formula I:



5

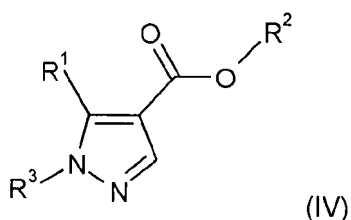
wherein R¹ is C₁-C₄ haloalkyl;

R² is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and

R³ is methyl or ethyl;

10

comprising reacting a compound of formula IV:



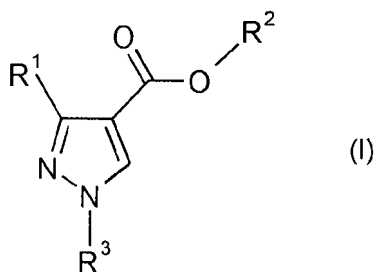
wherein R¹, R² and R³ are as defined for the compound of formula I;

- 15 with an alkylating agent in the presence of an amide.

2. A process according to claim 1, wherein the process is for increasing the proportion of a compound of formula I in a mixture comprising a compound of formula I and a compound of formula IV.

20

3. A process for the preparation of a compound of formula I:

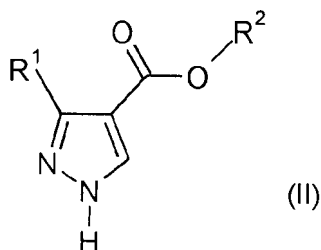


wherein R¹ is C₁-C₄ haloalkyl;

R^2 is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and

R^3 is methyl or ethyl;

- 5 comprising reacting a compound of formula II:



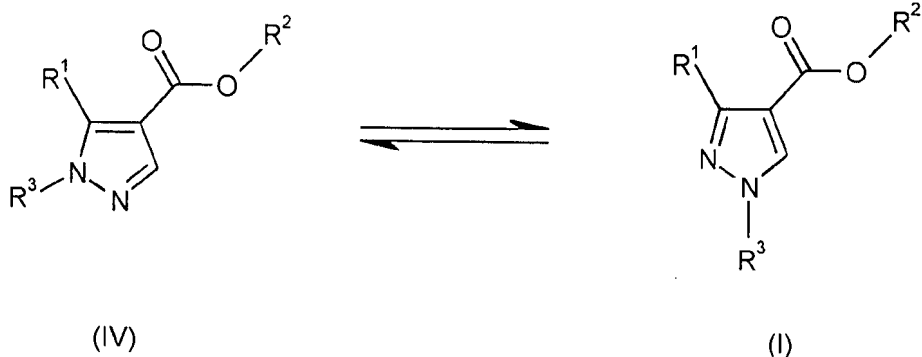
wherein R^1 and R^2 are as defined for the compound of formula I;

with an alkylating agent in the presence of an amide.

10

4. A process for inter-converting a compound of formula IV and a compound of formula I according to Scheme I:

Scheme I



wherein R^1 is C_1 - C_4 haloalkyl;

- 15 R^2 is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and

R^3 is methyl or ethyl;

using an alkylating agent and an amide as inter-conversion reagents.

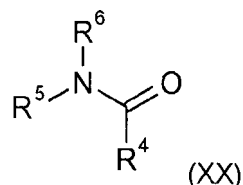
20

5. A process according to any one of claims 1 to 4, wherein the amide is a tertiary amide.

6. A process according to any one of claims 1 to 5, wherein the amide is a

25 compound of formula XX:

- 24 -



wherein R^4 is H or $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl;

R^5 is $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl;

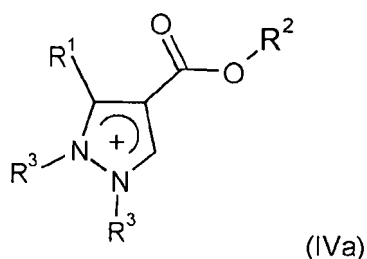
R^6 is $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl;

- 5 or R^4 and R^5 together are $\text{C}_2\text{-C}_5$ alkyne;
or R^5 and R^6 are together $\text{C}_2\text{-C}_5$ alkyne.

7. A process according to any one of claims 1 to 6, wherein the amide is dimethylformamide, N-methyl-2-pyrrolidone or N, N-dimethylacetamide.

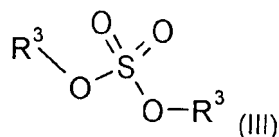
10

8. A process according to any one of claims 1 to 7, wherein the alkylating agent is capable of alkylating a compound of formula IV as defined in claim 1 to form a compound of formula IVa



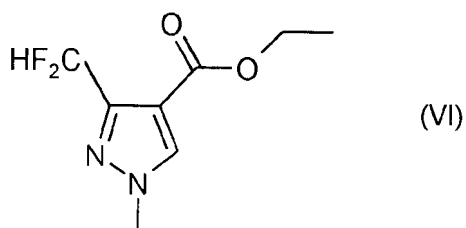
- 15 wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined for a compound of formula IV in claim 1.

9. A process according to any one of claims 1 to 8, wherein the alkylating agent is a compound of formula III:

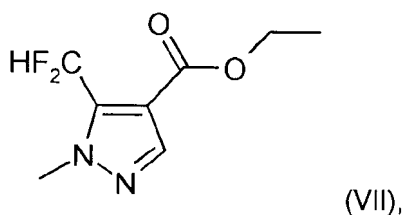


- 20 wherein R^3 is methyl or ethyl.

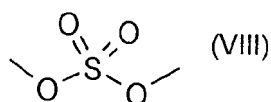
10. A process according to any one of claims 1 to 9, wherein the process is for preparing a compound of formula VI:



comprising reacting a compound of formula VII:

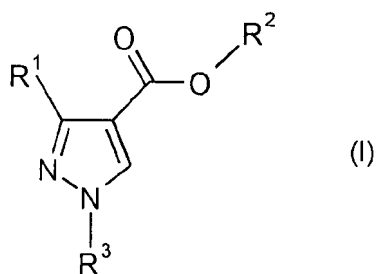


5 with a compound of formula VIII:



in the presence of an amide selected from dimethylformamide, N-methyl-2-pyrrolidone and N, N-dimethylacetamide.

10 11. A process for the preparation of a compound of formula I:



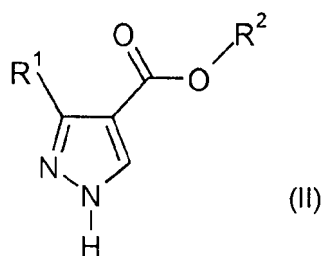
wherein R¹ is C₁-C₄ haloalkyl;

R² is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and

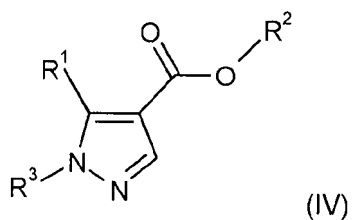
15 R³ is methyl or ethyl;

comprising

b1. reacting a compound of formula II:



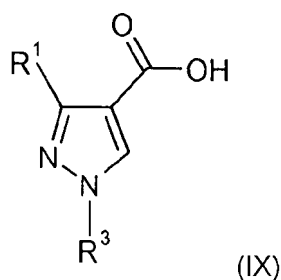
wherein R^1 and R^2 are as defined for the compound of formula I; with an alkylating agent to produce a mixture comprising a compound of formula I and a compound of formula IV



wherein R^1 , R^2 and R^3 are as defined for the compound of formula I; and

b2. reacting the mixture from b1. with an alkylating agent in the presence of an amide.

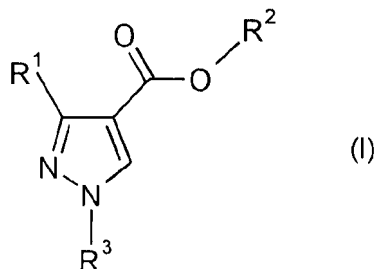
12. A process for the preparation of a compound of formula IX:



wherein R^1 is C_1 - C_4 haloalkyl, and R^3 is methyl or ethyl;

comprising

1. preparing a compound of formula I:



wherein R^1 and R^3 are as defined for the compound of formula IX; and

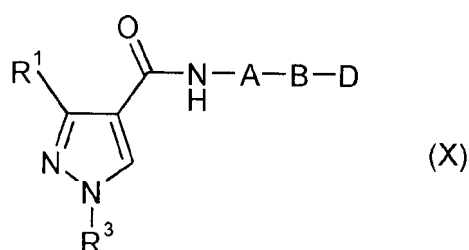
R² is optionally substituted alkyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl;

as defined in any one of claims 1 to 11; and

5

2. hydrolysing the compound of formula I to produce the compound of formula IX.

13. A process for the preparation of a compound of formula X:



10 wherein R¹ is C₁-C₄haloalkyl;

R³ is methyl or ethyl;

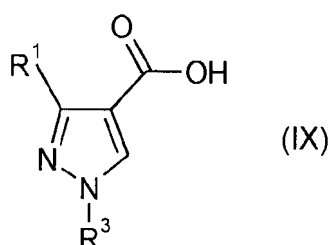
A is thienyl, phenyl, or ethylene each optionally substituted by one to three groups independently selected from halogen, methyl and methoxy;

B is a direct bond, cyclopropylene, an annelated bicyclo[2.2.1]heptane- or

15 bicyclo[2.2.1]heptene ring;

D is hydrogen, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ haloalkoxy, C₃-C₆ cycloalkyl, C₁-C₆ alkylidene, C₁-C₆ haloalkylidene, phenyl or phenyl optionally substituted by one to three substituents independently selected from halogen and trihalomethylthio;

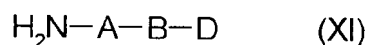
20 comprising providing a compound of formula IX:



wherein R¹ is C₁-C₄haloalkyl and R³ is methyl or ethyl;

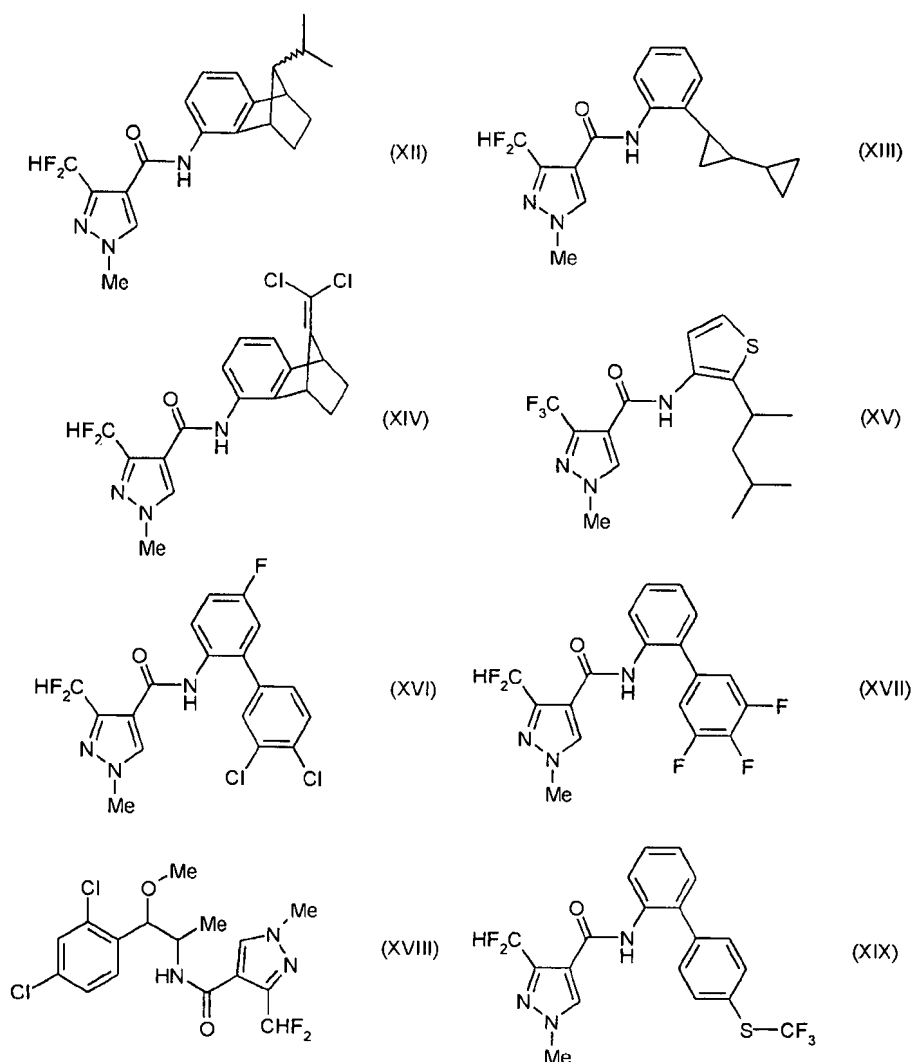
according to the process as defined in claim 12; and

25 reacting the compound of formula IX or the corresponding acid-halide with a compound of formula XI:



wherein A, B and D are as defined for the compound of formula X.

14. A process according to claim 13, wherein the compound of formula X is a compound of formula XII (Isopyrazam), a compound of formula XIII (Sedaxane), a compound of formula XIV, a compound of formula XV (Penthiopyrad), a compound of formula XVI (Bixafen), a compound of formula XVII (Fluxapyroxad), a compound of formula XVIII, or a compound of formula XIX:



15. A process according to any one of claims 1 to 14, wherein
- R¹ is difluoromethyl or trifluoromethyl;
 - R² is C₁-C₆ alkyl; and
 - R³ is methyl.

1/1

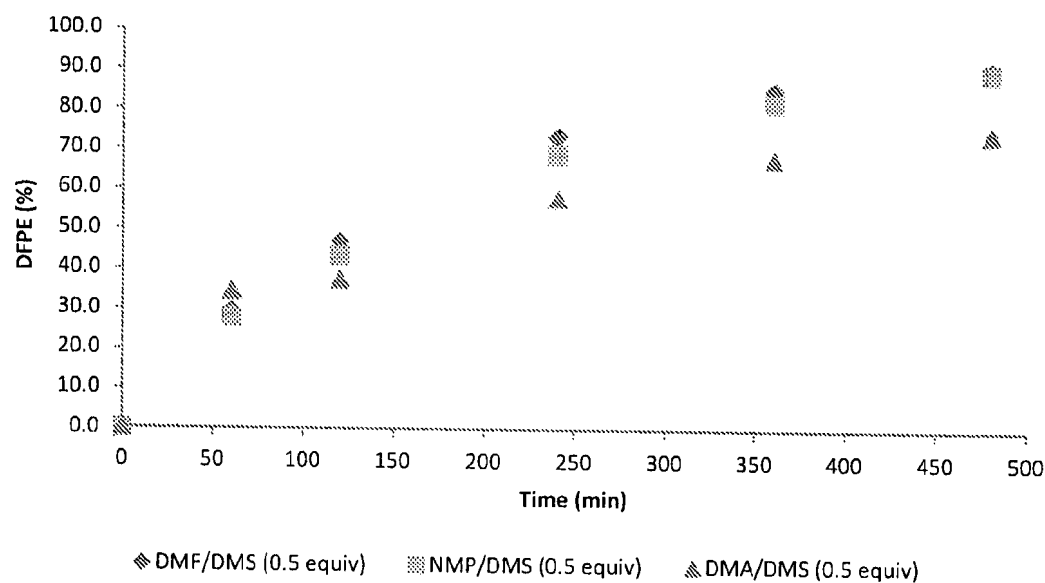


Figure 1

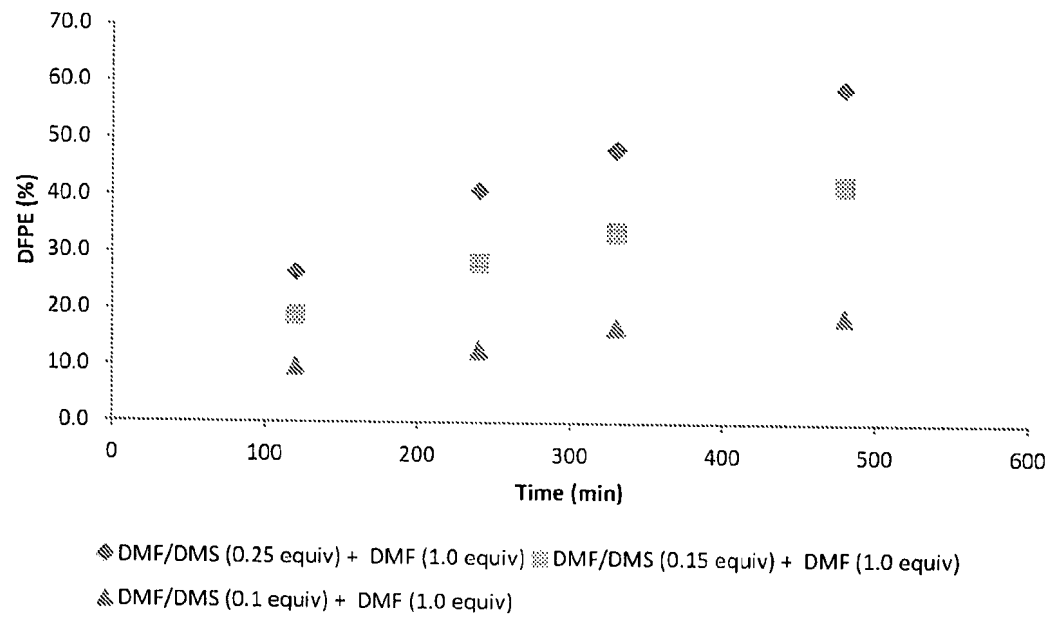


Figure 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2011/063360

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D231/14 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/141020 A1 (LILLY CO ELI [US]; BADESCU VALENTINA O [US]; CAMP ANNE MARIE [GB]; CLA) 20 November 2008 (2008-11-20) preparation 35	3,5-8
A	----- WO 2006/045504 A1 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; WALTER HARALD [CH]; CORSI CAMILLA [CH] 4 May 2006 (2006-05-04) cited in the application claims 1-4	1,2,9-15
A	----- WO 2008/145257 A1 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; GIORDANO FANNY [CH]; VETTIGER THOMAS) 4 December 2008 (2008-12-04) cited in the application claim 1	1-15
	----- -/-	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 November 2011		Date of mailing of the international search report 10/11/2011
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fanni, Stefano

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2011/063360

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/003452 A1 (ORGANON NV [NL]; GILLEN KEVIN JAMES [GB]; JAMIESON CRAIG [GB]; MACLEAN) 10 January 2008 (2008-01-10)	3,5-8
A	scheme 1 example 50	1,2,4, 9-15
X	----- WO 2009/147167 A1 (ORGANON NV [NL]; GILLESPIE JONATHAN [GB]; JAMIESON CRAIG [GB]; MACLEAN) 10 December 2009 (2009-12-10)	3,5-8
A	example 46 -----	1,2,4, 9-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/063360

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008141020 A1	20-11-2008	AU 2008251584 A1 CA 2684563 A1 CN 101861312 A EA 200971052 A1 EP 2155717 A1 JP 2010526819 A KR 20090127436 A US 2010120785 A1 WO 2008141020 A1	20-11-2008 20-11-2008 13-10-2010 30-04-2010 24-02-2010 05-08-2010 11-12-2009 13-05-2010 20-11-2008
WO 2006045504 A1	04-05-2006	AR 051936 A1 AU 2005298922 A1 BR PI0516994 A CA 2582141 A1 CN 101044119 A EA 200700767 A1 EP 1805145 A1 JP 2008517019 A KR 20070067163 A US 2009069572 A1 WO 2006045504 A1 ZA 200702516 A	21-02-2007 04-05-2006 30-09-2008 04-05-2006 26-09-2007 26-10-2007 11-07-2007 22-05-2008 27-06-2007 12-03-2009 04-05-2006 25-09-2008
WO 2008145257 A1	04-12-2008	AR 066709 A1 AU 2008255284 A1 CA 2687176 A1 CN 101679281 A CR 11129 A EC SP099768 A EP 2150536 A1 JP 2010528071 A KR 20100017431 A RU 2009148884 A TW 200914427 A US 2010174093 A1 WO 2008145257 A1	09-09-2009 04-12-2008 04-12-2008 24-03-2010 27-01-2010 28-12-2009 10-02-2010 19-08-2010 16-02-2010 10-07-2011 01-04-2009 08-07-2010 04-12-2008
WO 2008003452 A1	10-01-2008	AR 061792 A1 AU 2007271469 A1 CA 2655680 A1 CN 101484448 A EP 2041124 A1 JP 2009541404 A KR 20090027672 A NZ 573325 A PE 03782008 A1 TW 200817385 A US 2008255086 A1 WO 2008003452 A1 ZA 200810165 A	24-09-2008 10-01-2008 10-01-2008 15-07-2009 01-04-2009 26-11-2009 17-03-2009 27-05-2011 25-04-2008 16-04-2008 16-10-2008 10-01-2008 30-09-2009
WO 2009147167 A1	10-12-2009	AR 072052 A1 AU 2009253889 A1 CA 2725538 A1 CN 102056904 A EP 2297110 A1 JP 2011523656 A TW 201012803 A	04-08-2010 10-12-2009 10-12-2009 11-05-2011 23-03-2011 18-08-2011 01-04-2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/EP2011/063360
--

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

- 1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

- 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

- 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1, 2, 4(completely); 5-15(partially)

processes for preparing present compound of formula I involving the present compound of formula IV and an alkylating agent in the presence of an amide.

2. claims: 3(completely); 5-15(partially)

process for preparing present compound of formula I via the alkylation of present compound of formula II with an alkylating agent in the presence of an amide

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2011/063360

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 2011092539 A1	21-04-2011
		WO 2009147167 A1	10-12-2009

“PROCESO PARA PREPARAR 3-HALOALQUILPIRAZOLES”

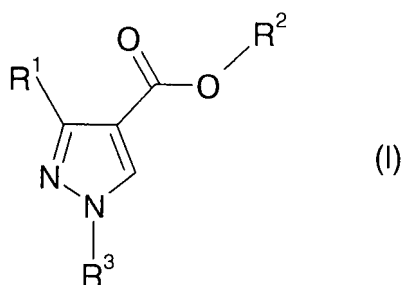
La presente invención se refiere a la N-alquilación de pirazoles sustituidos. En particular, la invención se refiere a la isomerización de pirazoles sustituidos N-alquilados y a la preparación de isómeros seleccionados de pirazoles sustituidos N-alquilados.

Los fungicidas para emplear en la protección de cultivos se producen a gran escala, p. ej., miles de toneladas al año. Teniendo en cuenta la escala en la que se producen los fungicidas, cualquier mejora en el proceso de producción puede representar una reducción significativa de los costos.

Los pirazoles sustituidos N-alquilados, por ejemplo, el 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE), son intermedios valiosos en la preparación de varios fungicidas, incluidos el sedaxano, isopirazam y otros. En DFPE solamente uno de los átomos de nitrógeno del anillo pirazólico está alquilado.

De acuerdo con WO 2006/045504, la N-alquilación regioselectiva de pirazoles sustituidos se puede conseguir haciendo reaccionar los pirazoles sustituidos correspondientes con fosfatos de trialquilo o fosfonatos de trialquilo. Sin embargo, sería conveniente incrementar el rendimiento del isómero que no sea iso para poder reducir los costos y los desperdicios en la producción comercial.

En un primer aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:

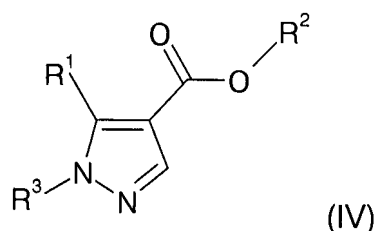


donde R1 es haloalquilo C1-C4;

R2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R3 es metilo o etilo;

5 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV:



donde R1, R2 y R3 son como se definen para el compuesto de fórmula I;
con un agente alquilante en presencia de una amida.

El compuesto de fórmula IV se denomina en la presente el isómero "iso" con
10 respecto a los compuestos de fórmula I.

Los grupos alquilo que aparecen en las definiciones de los sustituyentes anteriores
pueden ser de cadena lineal o ramificada y son, por ejemplo, metilo, etilo, n-
propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o tert-butilo, preferentemente
metilo o etilo. Halógeno equivale generalmente a flúor, cloro, bromo o yodo,
15 preferentemente flúor. Los grupos haloalquilo C1-C4 se derivan de los grupos
alquilo C1-C4 mencionados y son preferentemente difluorometilo o trifluorometilo.

Arilo se refiere a sistemas anulares hidrocarbonados aromáticos que pueden
consistir en un único anillo o en múltiples anillos que están condensados entre sí o
unidos covalentemente. Los ejemplos de grupos arilo son fenilo, naftilo,
20 tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, antracenilo, fenantrenilo y bifenilo.

Heteroarilo se refiere a sistemas anulares aromáticos que comprenden sistemas
mono-, bi- o tricíclicos donde al menos un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre

está presente como miembro anular. Algunos ejemplos son furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, indazolilo, 5 benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo y naftiridinilo.

R2 puede ser, por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. Esto quiere decir que los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden tener o no uno o más sustituyentes idénticos o 10 diferentes. Normalmente, no habrá más de tres sustituyentes presentes a la vez. Los ejemplos de sustituyentes son: halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalkoxi, alqueniloxi, haloalqueniloxi, alquiniloxi, haloalqueniloxi, alquiltio, haloalquiltio, cicloalquiltio, alqueniltio, alquiniltio, 15 alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alcoxialquilo, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilamino y dialquilamino.

Los sustituyentes opcionales preferidos son alquilo C1-C8, haloalquilo C1-C8, cicloalquilo C3-C8, (cicloalquil C3-C8)-(alquilo C1-C8), alquenilo C2-C8, 20 haloalquenilo C2-C8, (ciclo C3-C8)-(alquenilo C2-C8), alquinilo C2-C8, haloalquinilo C2-C8, alcoxi C1-C8, haloalcoxi C1-C8, cicloalcoxi C3-C8, alqueniloxi C2-C8, haloalqueniloxi C2-C8, alquiniloxi C2-C8, haloalqueniloxi C2-C8, alquiltio C1-C8, haloalquiltio C1-C8, cicloalquiltio C3-C8, alqueniltio C2-C8, alquiniltio C2-C8, (alquil C1-C8)carbonilo, (haloalquil C1-C8)carbonilo, (cicloalquil C3-C8)carbonilo, (alquenil C2-C8)carbonilo, (alquinil C2-C8)carbonilo, (alcoxi C1-C8)- 25

(alquilo C1-C8), ciano, nitro, hidroxí, mercapto, amino, alquilamino C1-C8 y dialquilamino C1-C8.

Los sustituyentes opcionales más preferidos son alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, cicloalquilo C3-C6, (cicloalquil C3-C6)-(alquilo C1-C4), alquenilo C2-C4, 5 haloalquenilo C2-C4, (ciclo C3-C6)-(alquenilo C2-C4), alquinilo C2-C4, haloalquinilo C2-C4, alcoxi C1-C4, haloalcoxi C1-C4, cicloalcoxi C3-C6, alqueniloxi C2-C4, haloalqueniloxi C2-C4, alquiniloxi C2-C4, haloalqueniloxi C2-C4, alquiltio C1-C4, haloalquiltio C1-C4, cicloalquiltio C3-C6, alqueniltio C2-C4, alquiniltio C2-C4, (alquil C1-C4)carbonilo, (haloalquil C1-C4)carbonilo, (cicloalquil C3- 10 C6)carbonilo, (alquenil C2-C4)carbonilo, (alquinil C2-C4)carbonilo, (alcoxi C1-C4)-(alquilo C1-C4), ciano, nitro, hidroxí, mercapto, amino, alquilamino C1-C4 y dialquilamino C1-C4.

Los sustituyentes opcionales más preferidos son alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, haloalcoxi C1-C4, halógeno, hidroxí, ciano, nitro y amino.

15 Los ejemplos típicos para arilo opcionalmente sustituido incluyen 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2- 20 trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2,3-dibromofenilo, 2,4-dibromofenilo, 2,5-dibromofenilo, 2,6-dibromofenilo, 3,4-dibromofenilo, 3,5- 25 dibromofenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,6-dimetilfenilo,

3,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2,3-dicianofenilo, 2,4-dicianofenilo, 2,5-dicianofenilo, 2,6-dicianofenilo, 3,4-dicianofenilo, 3,5-dicianofenilo, 2,3-bis(trifluorometil)fenilo, 2,4-bis(trifluorometil)fenilo, 2,5-bis(trifluorometil)fenilo, 2,6-bis(trifluorometil)fenilo, 3,4-bis(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 2,3-bis(trifluorometoxi)fenilo, 2,4-bis(trifluorometoxi)fenilo, 2,5-bis(trifluorometoxi)fenilo, 2,6-bis(trifluorometoxi)fenilo, 3,4-bis(trifluorometoxi)fenilo, 3,5-bis(trifluorometoxi)fenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-fluoro-5-metilfenilo, 2-fluoro-5-metoxifenilo, 5-cloro-2-fluorofenilo, 2-cloro-5-metilfenilo, 2-cloro-5-metoxifenilo, 5-fluoro-2-metilfenilo, 5-cloro-2-metilfenilo, 5-metoxi-2-metilfenilo, 5-fluoro-2-metoxifenilo, 5-cloro-2-metoxifenilo y 2-metoxi-5-metilfenilo.

Los ejemplos típicos para heteroarilo opcionalmente sustituido incluyen 5-metil-3-trifluorometilpirazol-1-ilo, 3-metil-5-trifluorometilpirazol-1-ilo, 3,5-bis-trifluorometilpirazol-1-ilo, 3,5-dimetilpirazol-1-ilo, 5-etil-3-trifluorometilpirazol-1-ilo, 5-metil-3-trifluorometoxipirazol-1-ilo, 2-metil-4-trifluorometilimidazol-1-ilo, 4-metil-2-trifluorometilimidazol-1-ilo, 2,4-bis-trifluorometilimidazol-1-ilo, 2,4-dimetilimidazol-1-ilo, 2-etil-4-trifluorometilimidazol-1-ilo, 2-metil-4-trifluorometoxiimidazol-1-ilo, 5-metil-3-trifluorometil[1,2,4]triazol-1-ilo, 3-metil-5-trifluorometil[1,2,4]triazol-1-ilo, 3,5-bis-trifluorometil[1,2,4]triazol-1-ilo y 3,5-dimetil[1,2,4]triazol-1-ilo, 5-etil-3-trifluorometil[1,2,4]triazol-1-ilo, 5-metil-3-trifluorometoxi[1,2,4]triazol-1-ilo.

Cicloalquilo por sí solo o como parte de otro sustituyente es, dependiendo del número de átomos de carbono que se mencionen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

Alcoxi por sí solo o como parte de otro sustituyente es, dependiendo del número de átomos de carbono que se mencionen, por ejemplo, metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, n-butoxi, 2-n-butoxi o 2-tert-butoxi.

Alquenilo por sí solo o como parte de otro sustituyente es, dependiendo del
5 número de átomos de carbono que se mencionen, por ejemplo, etenilo, alilo, propen-1-ilo, buten-2-ilo, buten-3-ilo, penten-1-ilo, penten-3-ilo, hexen-1-ilo o 4-metilpenten-3-ilo.

Alquinilo por sí solo o como parte de otro sustituyente es, dependiendo del número de átomos de carbono que se mencionen, por ejemplo, etinilo, propin-1-ilo, propin-
10 2-ilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, 1-metil-2-butinilo, hexin-1-ilo o 1-etil-2-butinilo.

Preferentemente, R1 es difluorometilo o trifluorometilo;

Preferentemente, R2 es alquilo C1-C8, fenilo o fenil-(alquilo C1-C8), donde el alquilo, fenilo y fenilalquilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más, p. ej., de 1 a 3, de los siguientes: alquilo C1-C4, haloalquilo C1-C4, alcoxi
15 C1-C4, haloalcoxi C1-C4, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro y amino. Más preferentemente, R2 es alquilo C1-C8 o haloalquilo C1-C8, fenilo o bencilo, donde el fenilo y bencilo están cada uno opcionalmente sustituidos con halógeno, p. ej., de 1 a 3 átomos halógenos. Incluso más preferentemente, R2 es alquilo C1-C6, p. ej., alquilo C1-C4. Se prefiere que R2 sea metilo o etilo.

20 Preferentemente, R3 es metilo.

Los procesos de acuerdo con la invención son adecuados preferentemente para preparar compuestos de fórmula I donde R1 es difluorometilo o trifluorometilo; R2 es alquilo C1-C6, p. ej., etilo; y R3 es metilo.

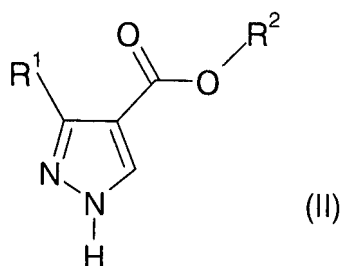
Los procesos de acuerdo con la invención son especialmente adecuados para
25 preparar compuestos de fórmula I donde R1 es difluorometilo.

Los procesos de acuerdo con la invención son muy especialmente adecuados para preparar compuestos de fórmula I donde R1 es difluorometilo, R2 es etilo y R3 es metilo.

Los procesos de acuerdo con la invención también son muy especialmente adecuados para preparar compuestos de fórmula I donde R1 es trifluorometilo; R2 es etilo y R3 es metilo.

El compuesto de fórmula IV se puede proporcionar como una mezcla que comprende el compuesto de fórmula IV y el compuesto de fórmula I. Por ejemplo, los compuestos de fórmula IV se pueden producir mediante la N-alquilación del pirazol correspondiente. Esto generalmente dará como resultado una mezcla de compuestos de fórmula IV y I. La presente invención proporciona un proceso para incrementar la proporción del compuesto de fórmula I en una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I y un compuesto de fórmula IV.

El compuesto de fórmula IV se puede proporcionar como una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I y un compuesto de fórmula IV, y donde dicha mezcla se prepara mediante la N-alquilación de un compuesto de fórmula II:

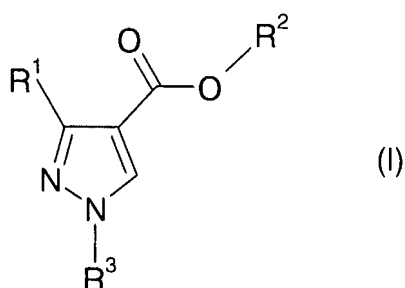


donde R1 y R2 son como se definen para el compuesto de fórmula I;

p. ej., de este modo se produce una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I y un compuesto de fórmula IV.

En algunos casos, puede ser conveniente N-alquilar el pirazol sustituido correspondiente e isomerizar cualquier compuesto de fórmula IV producido mediante la alquilación sustancialmente al mismo tiempo, p. ej., simultáneamente. La reacción se puede llevar a cabo en un paso.

- 5 Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona un proceso, p. ej., un proceso regioselectivo, para preparar un compuesto de fórmula I:

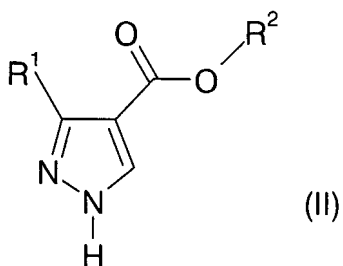


donde R1 es haloalquilo C1-C4;

R2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo
 10 opcionalmente sustituido;

R3 es metilo o etilo;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



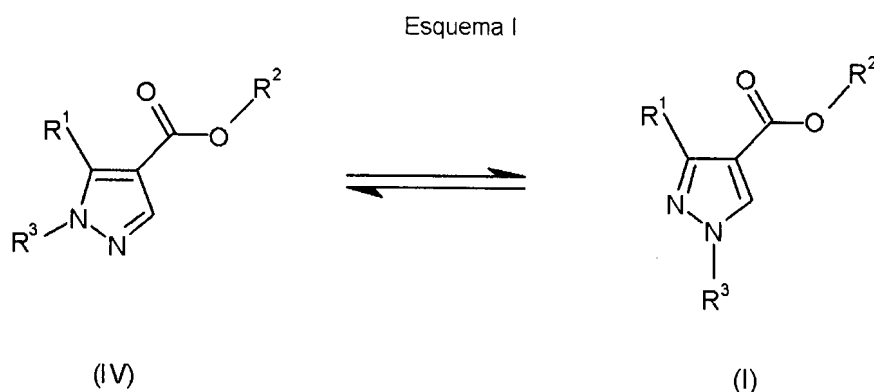
donde R1 y R2 son como se definen para el compuesto de fórmula I;

- 15 con un agente alquilante en presencia de una amida.

Las definiciones preferidas de R1, R2 y R3 son las mismas que se indican anteriormente. Se prefiere que R1 sea difluorometilo, R2 sea alquilo C1-C6, p. ej., etilo, y R3 sea metilo.

Sin que ello suponga ceñirse a ninguna teoría, se cree que el agente alquilante y la amida actúan como catalizadores para interconvertir el compuesto de fórmula I y el compuesto de fórmula IV, de este modo se fomenta que las proporciones de los compuestos de fórmula I y de fórmula IV alcancen el equilibrio termodinámico.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para interconvertir un compuesto de fórmula IV y un compuesto de fórmula I de acuerdo con el Esquema I:



donde R1 es haloalquilo C1-C4;

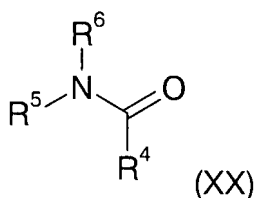
- 10 R2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R3 es metilo o etilo;

utilizando un agente alquilante y una amida como reactivos de interconversión.

- Las definiciones preferidas de R1, R2 y R3 son las mismas que se indican anteriormente. Se prefiere que R1 sea difluorometilo, R2 sea alquilo C1-C6, p. ej., etilo, y R3 sea metilo.
- 15

Preferentemente, la amida es una amida terciaria, p. ej., un compuesto de fórmula XX:



donde R4 es H o alquilo C1-C4;

R5 es alquilo C1-C4;

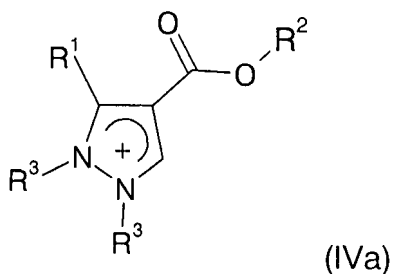
R6 es alquilo C1-C4;

5 o R4 y R5 juntos son alquieno C2-C5;

o R5 y R6 juntos son alquieno C2-C5.

Más preferentemente, R4 es H o alquilo C1-C4; R5 es alquilo C1-C4; o R4 y R5 juntos son alquieno C2-C5; y R6 es alquilo C1-C4. Se prefiere que la amida sea N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metil-2-pirrolidona.

10 Sin que ello suponga ceñirse a ninguna teoría, se sobreentiende que la interconversión del compuesto de fórmula I y de fórmula IV se produce a través del catión pirazolio. El agente alquilante es preferentemente un agente alquilante fuerte, p. ej., aquel capaz de alquilar un compuesto de fórmula IV para formar el catión pirazolio correspondiente, p. ej., un compuesto de fórmula IVa



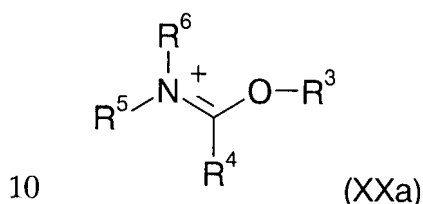
15 donde R1, R2 y R3 son como se definen para un compuesto de fórmula IV.

El agente alquilante y la amida están presentes simultáneamente en las reacciones de la invención, p. ej., como una mezcla que comprende el agente alquilante y la amida. Se pueden añadir por separado o simultáneamente. Cuando

20 se añaden simultáneamente, si se desea, se pueden añadir como una sal, p. ej.,

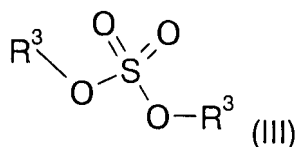
formada mediante la alquilación de la amida por parte del agente alquilante. De forma análoga, la amida y el agente alquilante pueden formar iones in situ que surjan de la alquilación de la amida por parte del agente alquilante, de este modo se crea un "líquido iónico". Es decir, las reacciones de la invención pueden comprender una fase no acuosa que contenga iones dispersos que surjan de la alquilación de la amida por parte del agente alquilante.

El agente alquilante puede ser aquel que sea capaz de alquilar una amida, preferentemente una amida terciaria, p. ej., para formar un compuesto de fórmula XXa



donde R4, R5 y R6 son como se definen para un compuesto de fórmula XX, y R3 es metilo o etilo.

Más preferentemente, el agente alquilante es un compuesto de fórmula III:



15 donde R3 es metilo o etilo.

Preferentemente, las reacciones de la invención emplean un agente metilante o agente etilante, más preferentemente un agente metilante, p. ej., un agente metilante que sea capaz de metilar un compuesto de fórmula IV y/o una amida tal como una amida terciaria, p. ej., un compuesto de fórmula XX. Más preferentemente, el agente metilante es un compuesto de fórmula III en donde R3 es metilo, p. ej., sulfato de dimetilo.

En una realización, el agente alquilante es sulfato de dimetilo y la amida es N,N-dimetilformamida. En otra realización, el agente alquilante es sulfato de dimetilo y la amida es N,N-dimetilacetamida. En otra realización, el agente alquilante es sulfato de dimetilo y la amida es N-metil-2-pirrolidona.

- 5 La reacción de acuerdo con la invención se puede llevar a cabo en un disolvente inerte, preferentemente un disolvente inerte anhidro. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, xileno, mesitileno, tert-butilbenceno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, decalina, éter dibutílico, éter dipentílico, éter difenílico y anisol. La reacción de acuerdo con la invención se lleva a cabo preferentemente sin
- 10 disolvente, por ejemplo, sin disolvente adicional.

La temperatura de la reacción en la que el compuesto de fórmula IV se convierte en el compuesto de fórmula I puede ser una temperatura de, p. ej., entre 50 y 250°C, p. ej., entre 100 y 200°C, p. ej., entre 140 y 180°C. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a al menos 100°C, al menos 120°C, al menos 140°C, al

15 menos 160°C. Un experto en la técnica será capaz de optimizar la reacción para encontrar la temperatura más adecuada.

El agente alquilante puede estar presente en la reacción en una cantidad comprendida entre 0.05 equivalentes molares y 5 equivalentes molares. Hemos descubierto que al incrementar la concentración de agente alquilante, se

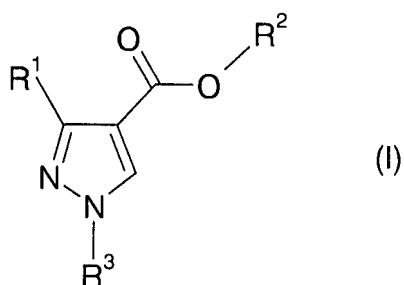
20 incrementa la tasa con la que se produce la interconversión. Sin embargo, unas cantidades mayores de agente alquilante pueden afectar al rendimiento. La cantidad de agente alquilante es preferentemente inferior a 1 equivalente molar. Preferentemente, la cantidad de agente alquilante está comprendida entre 0.2 equivalentes molares y 0.7 equivalentes molares, con preferencia por entre 0.3

equivalentes molares y 0.5 equivalentes molares. Los equivalentes son relativos a la cantidad molar del compuesto de fórmula IV o el compuesto de fórmula IV y el compuesto de fórmula I cuando están ambos presentes.

La amida puede estar presente en la reacción en una cantidad comprendida entre
5 0.1 equivalentes molares y 10 equivalentes molares, preferentemente entre 0.2 equivalentes molares y 2 equivalentes molares, con preferencia por entre 0.5 equivalentes molares y 1.5 equivalentes molares. Los equivalentes son relativos a la cantidad molar del compuesto de fórmula IV o el compuesto de fórmula IV y el compuesto de fórmula I cuando están ambos presentes. En una realización, el
10 agente alquilante y la amida están presentes en una cantidad catalítica.

WO 2008/145257 describe rutas sintéticas para pirazoles sustituidos N-alquilados utilizando metilhidrazina. El uso de metilhidrazina en vez de hidrazina permite sintetizar pirazoles sustituidos N-alquilados en los que se introduce un grupo metilo en el átomo de nitrógeno pirazólico deseado, para evitar de este modo la
15 necesidad de un paso independiente para la alquilación. La presente invención proporciona ahora un paso de alquilación que permite sintetizar los isómeros que no sean iso con una regioselectividad alta. Esto hace que la ruta con la hidrazina sea más factible.

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso, p. ej., un proceso
20 regioselectivo, para preparar un compuesto de fórmula I:



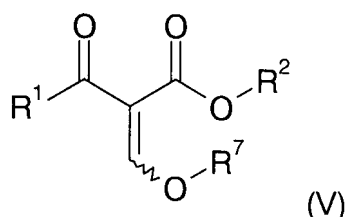
donde R1 es haloalquilo C1-C4;

R2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R3 es metilo o etilo;

5 que comprende

a. hacer reaccionar un compuesto de fórmula V:

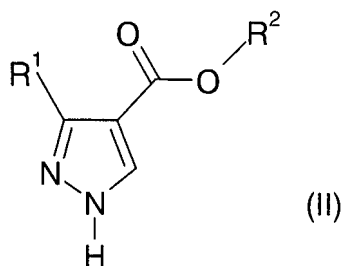


donde R1 es haloalquilo C1-C4;

10 R2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R7 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

con hidrazina para producir un compuesto de fórmula II:



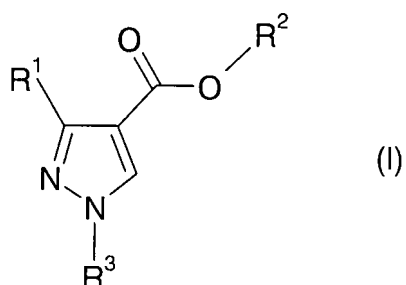
15 donde R1 y R2 son como se definen para la fórmula I; y

b. hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con un agente alquilante en presencia de una amida.

Las definiciones preferidas de R1, R2 y R3 son las mismas que se indican anteriormente, y R7 es preferentemente hidrógeno o alquilo C1-C6. Se prefiere

que R1 sea difluorometilo, R2 sea alquilo C1-C6, p. ej., etilo, R3 sea metilo y R7 sea hidrógeno o alquilo C1-C6, p. ej., etilo. Preferentemente, el agente alquilante y la amida son como se describieron anteriormente.

En otro aspecto, la alquilación de un compuesto de fórmula II y la isomerización se
5 pueden llevar a cabo en pasos independientes. Por consiguiente, en otro aspecto la invención proporciona un proceso, p. ej., un proceso regioselectivo, para preparar un compuesto de fórmula I:



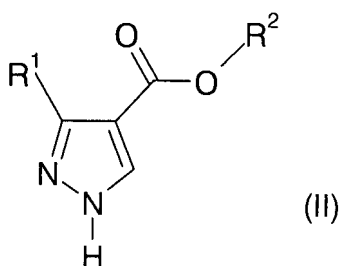
donde R1 es haloalquilo C1-C4;

10 R2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R3 es metilo o etilo;

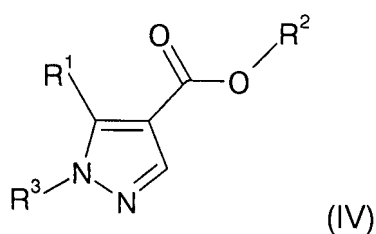
que comprende

b1. hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



15

donde R1 y R2 son como se definen para el compuesto de fórmula I; con un agente alquilante para producir una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I y un compuesto de fórmula IV

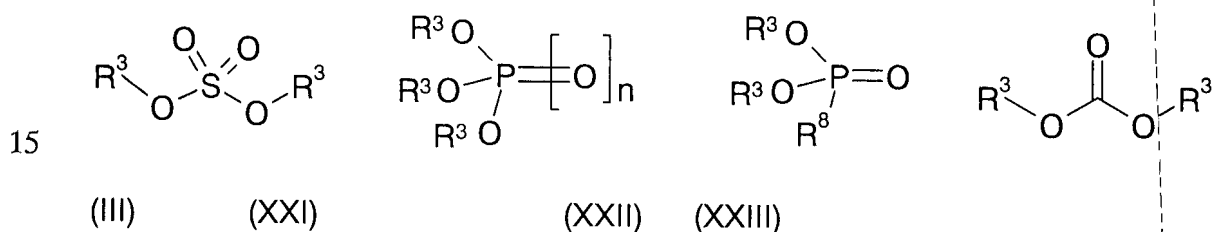


donde R1, R2 y R3 son como se definen para el compuesto de fórmula I; y

b2. hacer reaccionar la mezcla de b1. con un agente alquilante en presencia de una amida.

- 5 Las definiciones preferidas de R1, R2 y R3 son las mismas que se indican anteriormente. Se prefiere que R1 sea difluorometilo, R2 sea alquilo C1-C6, p. ej., etilo, y R3 sea metilo.

El agente alquilante utilizado en el paso b1. puede ser idéntico o diferente al agente alquilante utilizado en el paso b2. Los agentes alquilantes preferidos para
10 emplear en el paso b2. se describen anteriormente. El agente alquilante utilizado en el paso b1. se puede seleccionar entre agentes alquilantes conocidos. Los agentes alquilantes adecuados incluyen, por ejemplo, fosfatos de alquilo, fosfonatos de alquilo, fosfitos de alquilo, sulfatos de alquilo y carbonatos de alquilo, por ejemplo, un compuesto de fórmula III, XXI, XXII o XXIII:



donde

R3 es metilo o etilo;

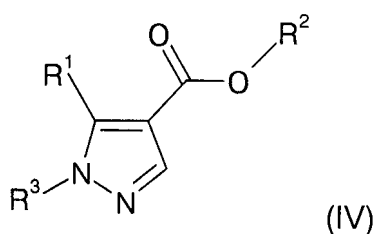
R8 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o

- 20 heteroarilo opcionalmente sustituido, preferentemente hidrógeno o alquilo C1-C6, p. ej., etilo; y n es 0 o 1, preferentemente 1.

Los reactivos alquilantes preferidos son compuestos de fórmula III y fórmula XXI, particularmente fosfatos de alquilo y sulfonatos de alquilo. Se prefieren particularmente el sulfato de dimetilo y el fosfato de trimetilo. En una realización, el reactivo alquilante es sulfato de dimetilo. En otra realización, el reactivo alquilante es fosfato de trimetilo. La alquilación se puede llevar a cabo en presencia de una base. Las bases adecuadas son, por ejemplo, hidróxidos y carbonatos, p. ej., de metales alcalinos. Los métodos para alquilar compuestos de fórmula II se describen, por ejemplo, en WO 2006/045504.

Los compuestos de fórmula II son conocidos o se pueden preparar utilizando hidrazina de forma análoga a procesos conocidos en la bibliografía. Por ejemplo, tales compuestos se pueden preparar a partir de los ésteres del ácido 3-oxocarboxílico en los que se basan por medio de una síntesis en dos pasos por reacción con ortoformiato de trimetilo y la subsecuente reacción con hidrazina. Tales reacciones se describen, por ejemplo, en JP-2000-044541. Otra ruta sintética para la preparación de compuestos de fórmula II se describe en JP-2001-322983, donde, por ejemplo, se prepara el éster etílico del ácido 3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico a partir del éster etílico del ácido 3-cloro-4,4,4-trifluoro-2-formil-2-butenóico por reacción con hidrazina. Además, WO 2006/045504 discute procedimientos que se pueden emplear para producir compuestos de fórmula II a partir de compuestos de fórmula V utilizando hidrazina. Los compuestos de fórmula III y XX se comercializan.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un agente alquilante y una amida, p. ej., como catalizador, en la conversión de un compuesto de fórmula IV:

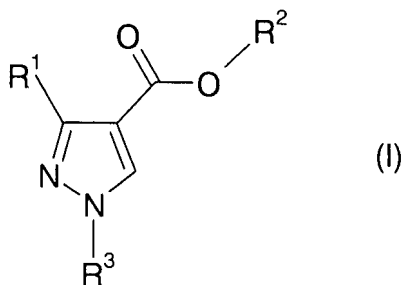


donde R1 es haloalquilo C1-C4,

R2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

5 R3 es metilo o etilo;

en un compuesto de fórmula I:

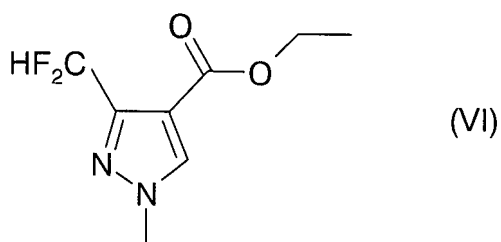


donde R1, R2 y R3 son como se definen para el compuesto de fórmula IV.

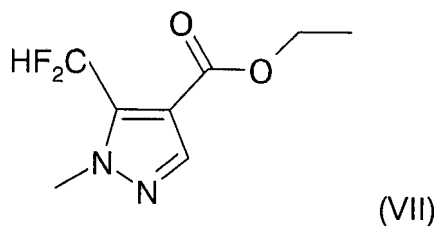
Las definiciones preferidas de R1, R2 y R3 son las mismas que se indican
10 anteriormente. Se prefiere que R1 sea difluorometilo, R2 sea alquilo C1-C6, p. ej.,
etilo, y R3 sea metilo. Preferentemente, el agente alquilante y la amida son como
se describieron anteriormente.

En otro aspecto, se proporciona un catalizador, p. ej. para convertir un compuesto
de fórmula IV en un compuesto de fórmula I, que comprende un agente alquilante
15 y una amida. Preferentemente, el agente alquilante y la amida son como se
describieron anteriormente. Este tipo de catalizador existirá normalmente como un
líquido iónico.

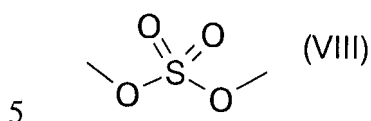
En otro aspecto de la invención se proporciona un proceso, p. ej., un proceso
regioselectivo, para preparar un compuesto de fórmula VI:



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII:



con un compuesto de fórmula VIII:

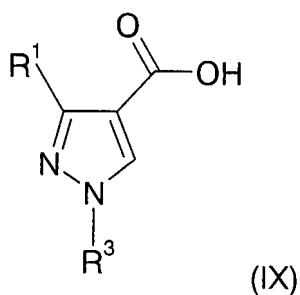


5

en presencia de una amida seleccionada entre dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y N-metil-2-pirrolidona.

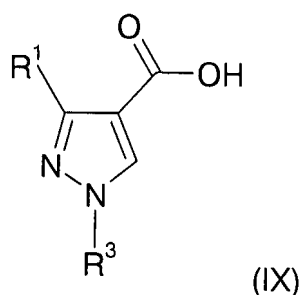
Los compuestos de fórmula I se pueden convertir posteriormente en el ácido correspondiente. Tales compuestos también pueden ser intermedios útiles en la producción de fungicidas, remítase, p. ej., a WO 2008/145257. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I se pueden convertir en compuestos de fórmula IX:

10



donde R1 y R3 son como se definen para el compuesto de fórmula I; hidrolizando el compuesto de fórmula I.

Por consiguiente, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula IX:

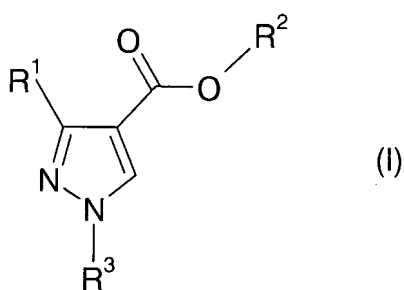


donde R1 es haloalquilo C1-C4; y

5 R3 es metilo o etilo;

que comprende

1. preparar un compuesto de fórmula I:



donde R1 y R3 son como se definen para el compuesto de fórmula IX; y

10 R2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

de acuerdo con la invención; y

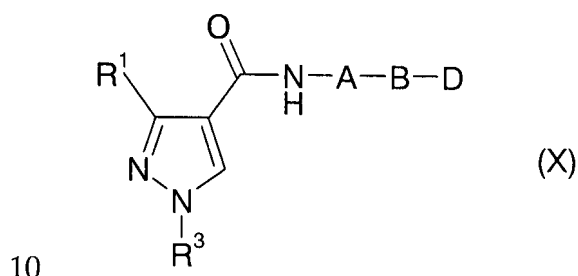
2. hidrolizar el compuesto de fórmula I para producir el compuesto de fórmula IX.

15 Las definiciones preferidas de R1, R2 y R3 son las mismas que se indican anteriormente. Se prefiere que R1 sea difluorometilo, R2 sea alquilo C1-C6, p. ej., etilo, y R3 sea metilo.

La hidrólisis del compuesto de fórmula I se puede conseguir realizando los siguientes pasos:

- i) saponificación de dicho compuesto in situ para inducir la formación de un compuesto de fórmula I por
 - 5 ii) adición de una base para formar el anión del compuesto de fórmula IX;
 - ii') adición de un ácido para formar el compuesto de fórmula IX;
- p. ej., como se describe en WO 2008/145257.

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula X:



donde R1 es haloalquilo C1-C4;

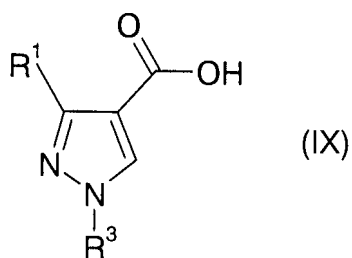
R3 es metilo o etilo;

A es tienilo, fenilo o etileno, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, metilo y metoxi;

- 15 B es un enlace directo, ciclopropileno, un biciclo[2.2.1]heptan- anelado o anillo biciclo[2.2.1]hepténico;

- D es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C6, alquilideno C1-C6, haloalquilideno C1-C6, fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes
- 20 seleccionados independientemente entre halógeno y trihalometiltio;

que comprende proporcionar un compuesto de fórmula IX:

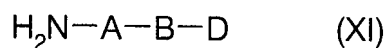


donde R¹ es haloalquilo C1-C4 y R³ es metilo o etilo;

de acuerdo con los procesos que se describen anteriormente; y

hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX o el haluro de acilo correspondiente

5 con un compuesto de fórmula XI:



donde A, B y D son como se definen para el compuesto de fórmula X.

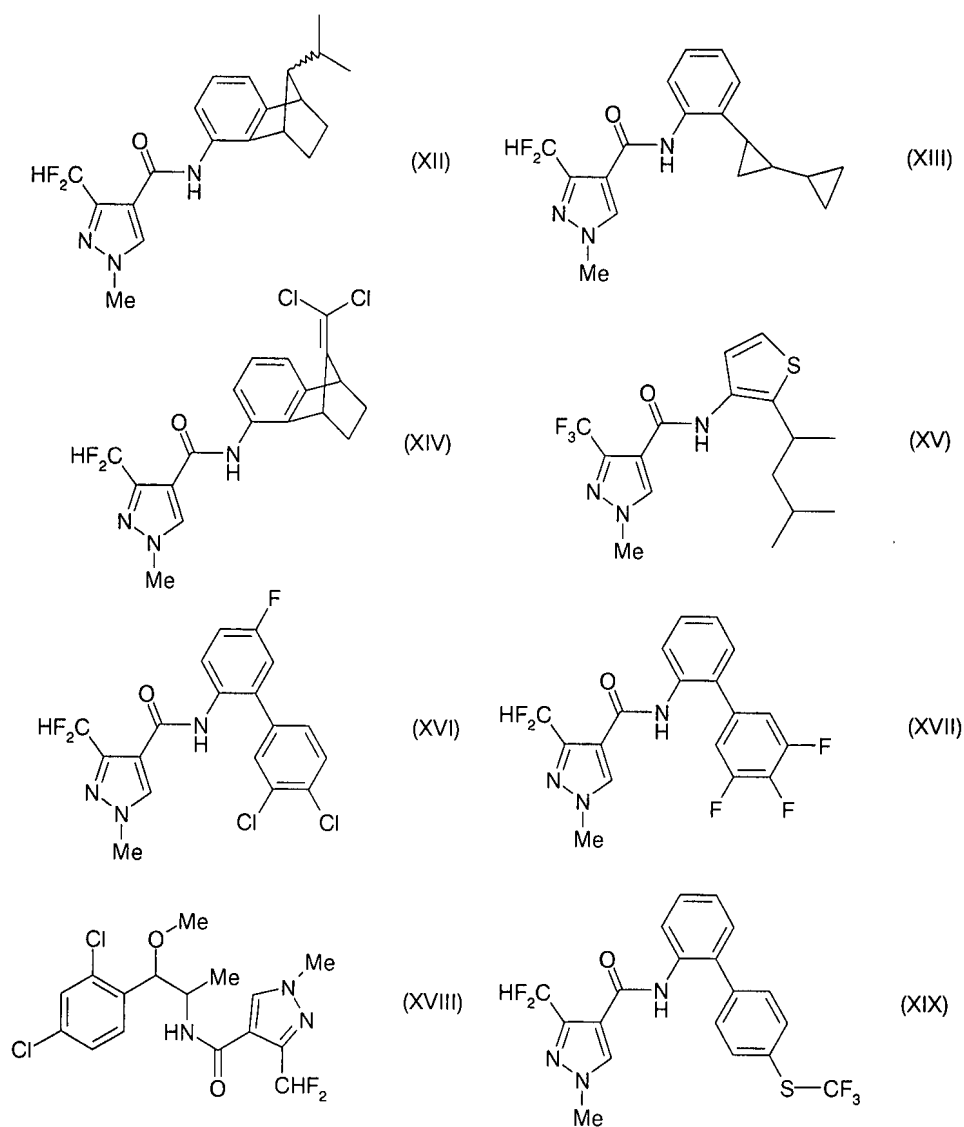
El compuesto de fórmula X es preferentemente un compuesto de fórmula XII

(isopirazam), un compuesto de fórmula XIII (sedaxano), un compuesto de fórmula

10 XIV, un compuesto de fórmula XV (pentiopirad), un compuesto de fórmula XVI

(bixafeno), un compuesto de fórmula XVII (fluxapiraxad), un compuesto de fórmula

XVIII o un compuesto de fórmula XIX:



El paso de hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX o el haluro de acilo correspondiente con un compuesto de fórmula XI se puede llevar a cabo de acuerdo con métodos conocidos, p. ej., como los que se describen en WO 2004/035589 o WO 2009/135860. Por ejemplo, el compuesto de fórmula IX se puede tratar con un agente halogenante, tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, fosgeno, SF₄, DAST, deoxofluor o bromuro de tionilo para proporcionar el haluro de acilo, p. ej., el cloruro de acilo, que a continuación se puede hacer reaccionar con el compuesto de fórmula XI en presencia de una base adecuada, p. ej., LiOH, KOH, NaOH, NEt₃, NaHCO₃, KHCO₃, Na₂CO₃ o K₂CO₃, p. ej., en

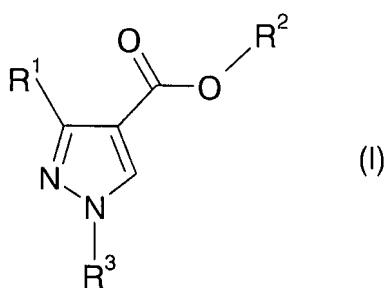
un disolvente tal como tolueno, xilenos, diclorometano, acetato de etilo o DMF, p. ej., a una temperatura comprendida entre -10 °C y 30 °C.

Isopirazam, sedaxano, pentiopirad, fluxapiroxad y bixafeno son fungicidas conocidos. El compuesto de fórmula XIV se describe, p. ej., en WO 2007/048556; el compuesto de fórmula XVIII se describe, p. ej., en WO 2010/000612; y el compuesto de fórmula XIX se describe, p. ej., en WO 2008/053044.

Hemos observado que los compuestos de fórmula I y fórmula IV tienen puntos de ebullición diferentes, lo cual se puede aprovechar para separar el compuesto de fórmula I del compuesto de fórmula IV. Por lo tanto, el proceso puede comprender separar una mezcla de compuestos de fórmula I y fórmula IV mediante destilación. Por ejemplo, iso-DFPE tiene un punto de ebullición de aproximadamente 95°C/10 mbar, mientras que DFPE tiene un punto de ebullición de aproximadamente 120°C/1 mbar. Este paso de separación se puede llevar a cabo una vez finalizada la isomerización o se puede llevar a cabo a la vez que la isomerización, p. ej., cuando el proceso es continuo. El compuesto de fórmula I se puede purificar mediante cristalización.

La Tabla 1 muestra ejemplos de compuestos de fórmula I de la invención.

Tabla 1: Compuestos de fórmula (I)



Comp. N.o	R1	R2	R3
A1	CF2H	CH2CH3	CH3
A2	CF2H	CH3	CH3
A3	CF2H	CH3	CH2CH3
A4	CF2H	CH2CH3	CH2CH3
A5	CF3	CH2CH3	CH3
A6	CF3	CH3	CH3
A7	CF3	CH3	CH2CH3
A8	CF3	CH2CH3	CH2CH3

A continuación, la presente invención se describirá mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Los expertos en la técnica enseguida reconocerán variaciones adecuadas para los procedimientos tanto en lo que respecta a los reactivos como a las condiciones de reacción y las técnicas.

Todas las referencias mencionadas en la presente se incorporan en su totalidad por referencia. Todos los aspectos y características preferidas de la invención se pueden intercombinar, salvo que sea evidente que esto no es posible.

Figuras

10 Figura 1

La Figura 1 muestra que el 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) se convierte en 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) en condiciones de acuerdo con la invención. El eje de las Y indica la cantidad de DFPE como una proporción de la cantidad combinada de DFPE e

iso-DFPE. El eje de las X indica el tiempo. Los detalles experimentales se describen en el Ejemplo 8. DMF es dimetilformamida, NMP es N-metil-2-pirrolidona, DMA es N,N-dimetilacetamida, DMS es sulfato de dimetilo. "0.5 eq. de DMF/DMS " se refiere a la sal de DMF/DMS preformada que se describe en el

5 Ejemplo 1, es decir, mediante el tratamiento de 0.5 equivalentes molares de DMF y 0.5 equivalentes molares de DMS respecto a la cantidad combinada de DFPE e iso-DFPE.

Figura 2

La Figura 2 muestra que el 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) se convierte en 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) en condiciones de acuerdo con la invención. El eje de las Y indica la cantidad de DFPE como una proporción de la cantidad combinada de DFPE e iso-DFPE. El eje de las X indica el tiempo. Los detalles experimentales se describen en el Ejemplo 9.

10

Ejemplos

15

Ejemplo 1:

Preparación de una sal de amida/sulfato de dimetilo: se calientan sulfato de dimetilo (1 equivalente molar) y amida (1.2 equivalentes molares) hasta 70 °C durante 1.5 horas. Una vez enfriada, la solución resultante está disponible para su

20 uso.

Ejemplo 2:

Se agitó una solución de 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) (~98%, 56.1 g, 0.27 mol) y dimetilformamida (27.1 g, 0.37 mol) a temperatura ambiente. Se añadió sulfato de dimetilo (12.1 g, 0.10 mol). La

25 solución resultante se calentó gradualmente hasta 160 oC y se mantuvo a esta

temperatura durante 4 horas. A continuación, la solución se calentó gradualmente hasta 170 °C en 30 minutos y se mantuvo a esta temperatura durante 1.5 horas más durante un tiempo de reacción total de 6 horas a ≥ 160 °C. El análisis cuantitativo por CG de la masa de reacción indicó que los rendimientos de la
5 solución eran 49.8 g de 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) y 5.4 g de iso-DFPE.

Ejemplo 3:

Se agitó una solución de 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) (>99%, 2.04 g, 0.01 mol), sal de N,N-dimetilformamida/sulfato de
10 dimetilo (1.00 g, 0.005 mol) y N,N-dimetilformamida (0.37 g, 0.005 mol) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó gradualmente hasta 160 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 7 horas. La conversión en 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) fue de aproximadamente un 95.7%.

15 Ejemplo 4:

Se agitó una solución de 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) (>99%, 2.04 g, 0.01 mol), sal de N-metil-2-pirrolidona/sulfato de
20 dimetilo (1.12 g, 0.005 mol) y N-metil-2-pirrolidona (0.50 g, 0.005 mol) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó gradualmente hasta 160 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 7 horas. La conversión en 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) fue de aproximadamente un 93.5%.

Ejemplo 5:

Se agitó una solución de 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo
25 (iso-DFPE) (>99%, 2.04 g, 0.01 mol), sal de N,N-dimetilacetamida/sulfato de

dimetilo (1.06 g, 0.005 mol) y N,N-dimetilacetamida (0.44 mg, 0.005 mol) a temperatura ambiente. La solución resultante se calentó gradualmente hasta 160 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 7 horas. La conversión en 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) fue de aproximadamente un 82.2%.

Ejemplo 6:

A 147.2 g de una mezcla cruda de 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) y 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) (iso-DFPE: 50.1 g; DFPE: 85.3 g) se añadieron 43.8 g de N,N-dimetilformamida y 12.6 g de sulfato de dimetilo. La solución resultante se calentó gradualmente hasta 160 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas. A continuación, la solución se calentó gradualmente hasta 170 °C en 30 minutos y se mantuvo a esta temperatura durante 1.5 horas más durante un tiempo de reacción total de 6 horas a ≥ 160 °C. El análisis cuantitativo por CG de la masa de reacción indicó que los rendimientos de la solución eran 120.1 g de DFPE y 9.1 g de iso-DFPE. A continuación, el iso-DFPE que no había reaccionado se eliminó por destilación y se recicló en el siguiente lote. El producto crudo de DFPE del fondo del destilador se disolvió en tolueno y se puede emplear directamente en el siguiente paso, p. ej., hidrólisis, sin ninguna purificación adicional.

Ejemplo 7:

A 1.9 g de 3-difluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo (NHDFPE) se añadieron 2.5 g de sal de N,N-dimetilformamida/sulfato de dimetilo. La mezcla se calentó hasta 160 °C y se agitó durante 7 horas. La relación isomérica de 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE): 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-

4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) al final del tiempo de reacción basada en el análisis por CG fue de 98:2.

Ejemplo 8:

En cada reactor de un bloque de reacción con múltiples recipientes se introdujeron
 5 2.0 g (10 mmol) de 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-
 DPFE) y sal de amida/sulfato de dimetilo. El bloque de reacción se calentó hasta
 170 °C y se agitó durante 8 horas. Se tomaron muestras periódicamente para el
 análisis por CG. Los resultados se muestran en la Figura 1.

Ejemplo 9:

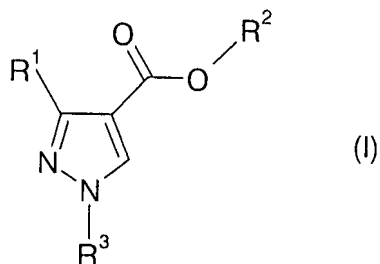
10 En cada reactor de un bloque de reacción con múltiples recipientes se introdujeron
 2.0 g (10 mmol) de 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-
 DPFE) y sal de DMF/sulfato de dimetilo (1.0-2.5 mmol) y 0.7 g de DMF (10 mmol).
 El bloque de reacción se calentó hasta 150°C y se agitó durante 8 horas. Se
 tomaron muestras periódicamente para el análisis por CG. Los resultados se
 15 muestran en la Figura 2.

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la
 solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la
 presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:

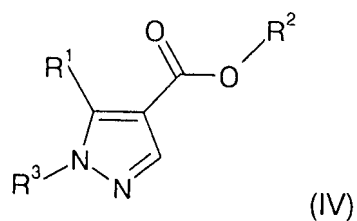


donde R1 es haloalquilo C1-C4;

R2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R3 es metilo o etilo;

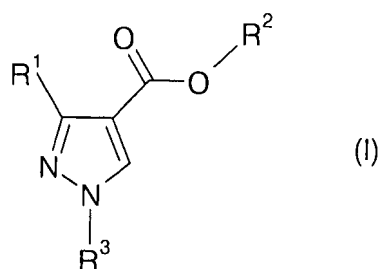
- 10 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV:



donde R1, R2 y R3 son como se definen para el compuesto de fórmula I; con un agente alquilante en presencia de una amida.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el proceso es para incrementar la proporción de un compuesto de fórmula I en una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I y un compuesto de fórmula IV.

3. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:

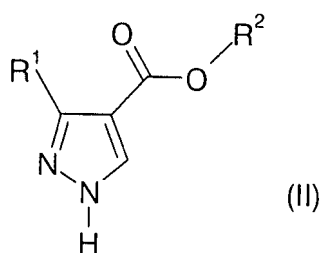


donde R1 es haloalquilo C1-C4;

R2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

5 R3 es metilo o etilo;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:

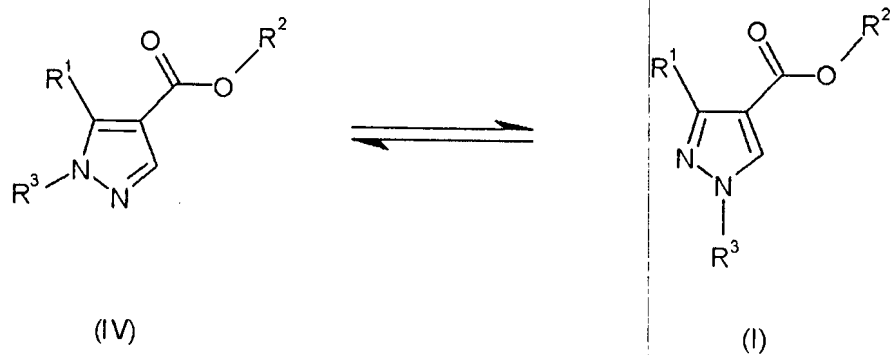


donde R1 y R2 son como se definen para el compuesto de fórmula I;

con un agente alquilante en presencia de una amida.

10 4. Un proceso para interconvertir un compuesto de fórmula IV y un compuesto de fórmula I de acuerdo con el Esquema I:

Esquema I



donde R1 es haloalquilo C1-C4;

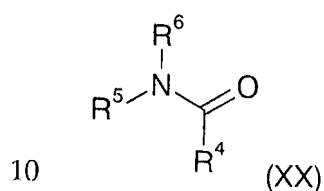
R2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R3 es metilo o etilo;

5 utilizando un agente alquilante y una amida como reactivos de interconversión.

5. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde la amida es una amida terciaria.

6. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la amida es un compuesto de fórmula XX:



donde R4 es H o alquilo C1-C4;

R5 es alquilo C1-C4;

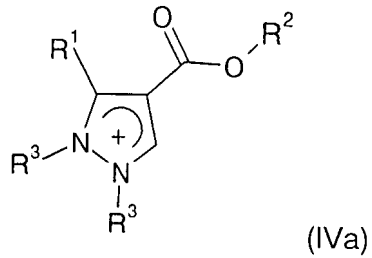
R6 es alquilo C1-C4;

o R4 y R5 juntos son alquieno C2-C5;

15 o R5 y R6 juntos son alquieno C2-C5.

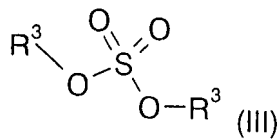
7. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde la amida es dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona o N,N-dimetilacetamida.

8. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, 20 donde el agente alquilante es capaz de alquilar un compuesto de fórmula IV tal como se define en la reivindicación 1 para formar un compuesto de fórmula IVa



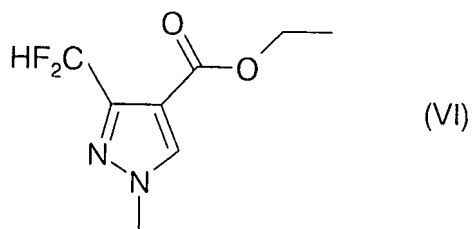
donde R1, R2 y R3 son como se definen para un compuesto de fórmula IV en la reivindicación 1.

9. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8,
5 donde el agente alquilante es un compuesto de fórmula III:



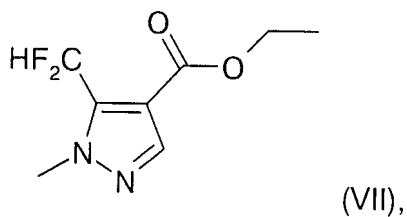
donde R3 es metilo o etilo.

10. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9,
donde el proceso es para preparar un compuesto de fórmula VI:

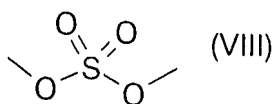


10

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII:

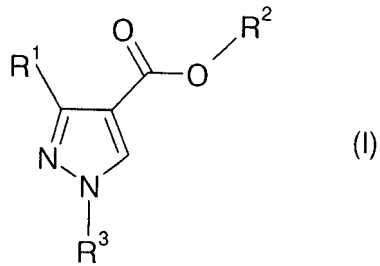


con un compuesto de fórmula VIII:



en presencia de una amida seleccionada entre dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona y N,N-dimetilacetamida.

11. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:



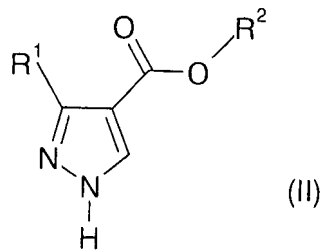
5 donde R1 es haloalquilo C1-C4;

R2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

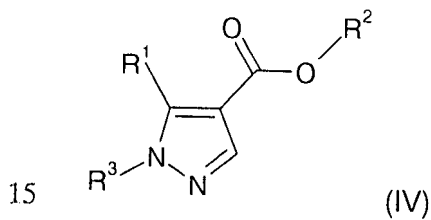
R3 es metilo o etilo;

que comprende

10 b1. hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



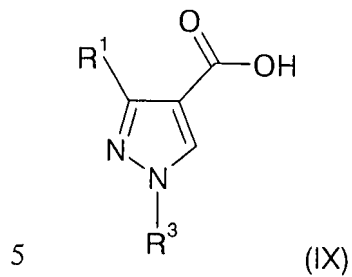
donde R1 y R2 son como se definen para el compuesto de fórmula I; con un agente alquilante para producir una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I y un compuesto de fórmula IV



donde R1, R2 y R3 son como se definen para el compuesto de fórmula I; y

b2. hacer reaccionar la mezcla de b1. con un agente alquilante en presencia de una amida.

12. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula IX:

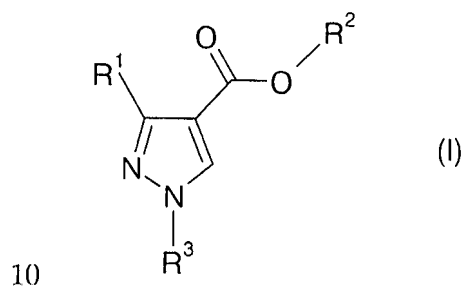


donde R1 es haloalquilo C1-C4 y

R3 es metilo o etilo;

que comprende

1. preparar un compuesto de fórmula I:



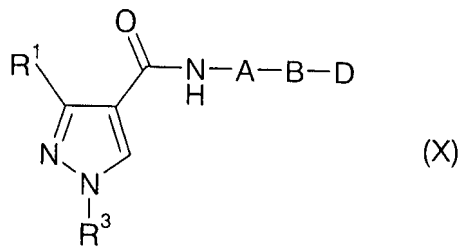
donde R1 y R3 son como se definen para el compuesto de fórmula IX; y

R2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-11; y

15 2. hidrolizar el compuesto de fórmula I para producir el compuesto de fórmula IX.

13. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula X:



donde R1 es haloalquilo C1-C4;

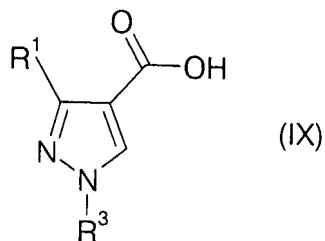
R3 es metilo o etilo;

A es tienilo, fenilo o etileno, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a
5 tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, metilo y metoxi;

B es un enlace directo, ciclopropileno, un biciclo[2.2.1]heptan- anelado o anillo
biciclo[2.2.1]hepténico;

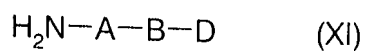
D es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6,
haloalcoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C6, alquilideno C1-C6, haloalquilideno C1-C6,
10 fenilo o fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes
seleccionados independientemente entre halógeno y trihalometilitio;

que comprende proporcionar un compuesto de fórmula IX:



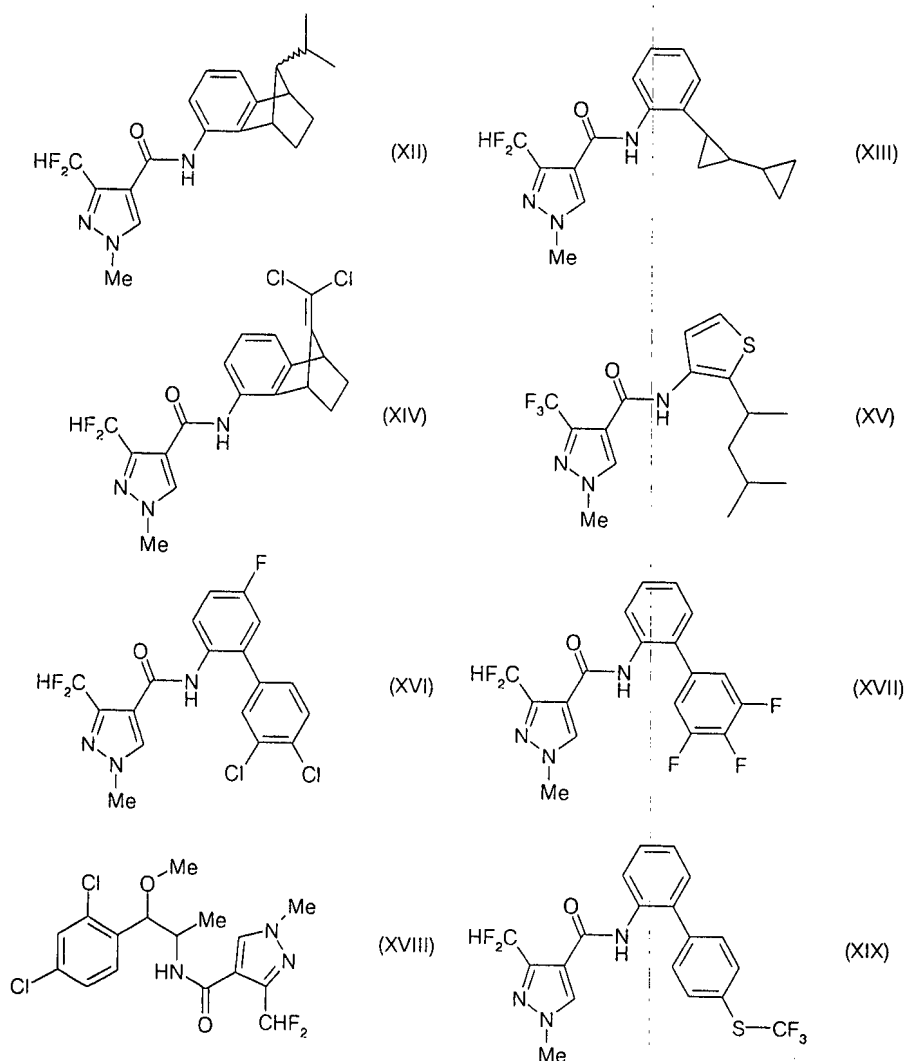
donde R1 es haloalquilo C1-C4 y R3 es metilo o etilo;

15 de acuerdo con el proceso tal como se define en la reivindicación 12; y
hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX o el haluro de acilo
correspondiente con un compuesto de fórmula XI:



donde A, B y D son como se definen para el compuesto de fórmula X.

14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, donde el compuesto de fórmula X es un compuesto de fórmula XII (isopirazam), un compuesto de fórmula XIII (sedaxano), un compuesto de fórmula XIV, un compuesto de fórmula XV (pentiopirad), un compuesto de fórmula XVI (bixafeno), un compuesto de fórmula XVII (fluxapiroxad), un compuesto de fórmula XVIII o un compuesto de fórmula XIX:



15. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde

R1 es difluorometilo o trifluorometilo;

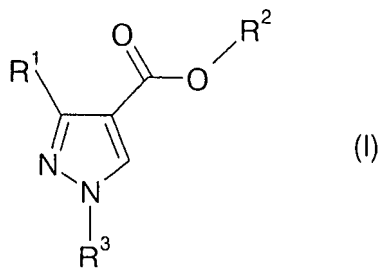
R2 es alquilo C1-C6; y

R3 es metilo.

RESUMEN

“PROCESO PARA PREPARAR 3-HALOALQUILPIRAZOLES”

La presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:



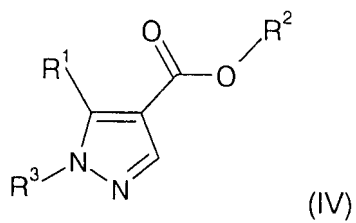
5

donde R¹ es haloalquilo C1-C4;

R² es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R³ es metilo o etilo;

10 que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV:



donde R¹, R² y R³ son como se definen para el compuesto de fórmula I;
con un agente alquilante en presencia de una amida.

1/1

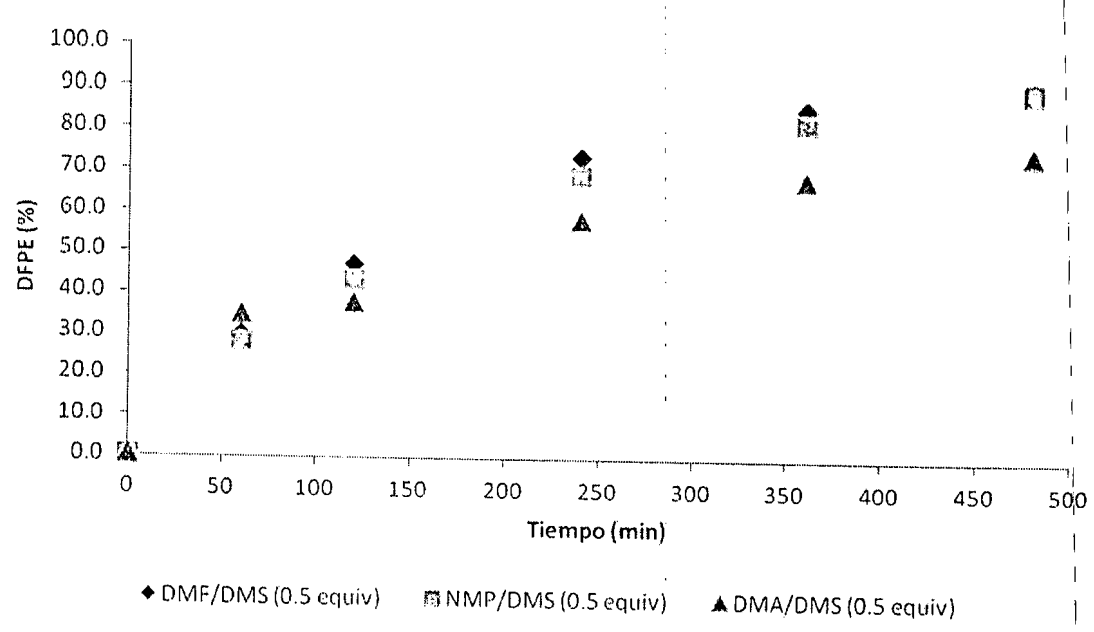


Figura 1

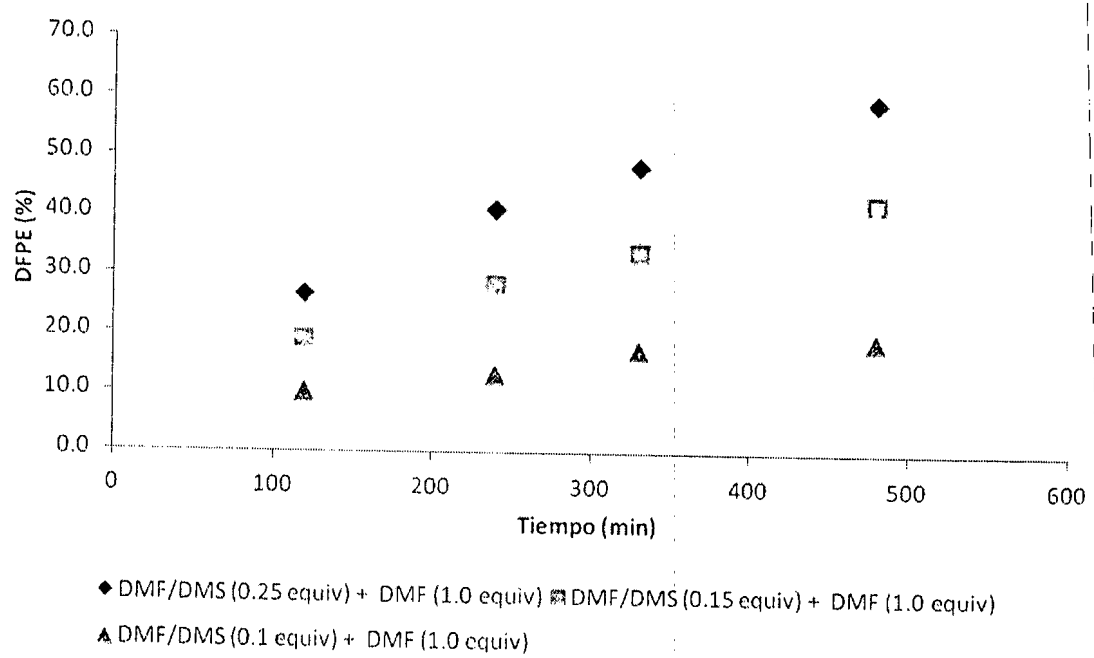
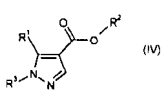
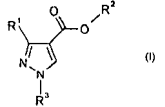
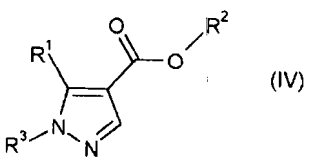
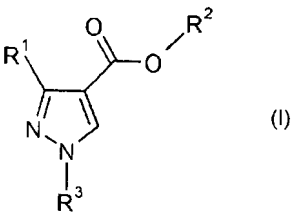
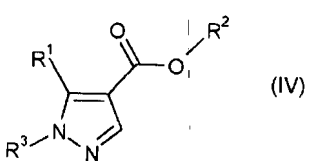
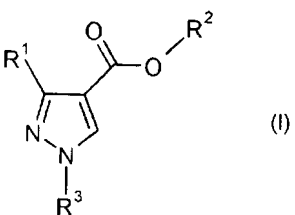


Figura 2

CASTELLANOS & CO LTDA
ABOGADOS
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. - COLOMBIA



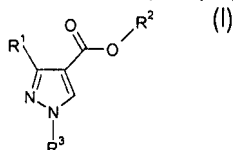
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS			
		PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____			
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:			
(51) Clasificación Internacional :					
(71) Solicitante(s)		SYNGENTA PARTICIPATIONS AG			
(72) Inventor(es)		WANG, Linhua; SHETH, Ritesh Bharat			
(74) Apoderado:		DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO			
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33) País
		61/372.122		10/08/2010	US
(85) Fecha inicio fase nacional:				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 16/02/2012	
● Fecha de presentación de la solicitud: 03/08/2011				N° publicación: WO 2012/019950 A1	
No. de solicitud PCT/EP2011/063360					
(54) Título: PROCESO PARA PREPARAR 3-HALOALQUILPIRAZOLES					

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN	
	___ Patente de Invención ___ Patente modelo de utilidad <u> X </u> PCT	

(21) No. De solicitud	(51) int. Cl:
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) SYNGENTA PARTICIPATIONS AG
(30) Prioridad	(72) Interventor (es) WANG, Linhua SHETH, Ritesh Bharat
(31) No. Prioridad 61/372.122	
(32) Fecha 10/08/2010	
(33) País US	(74) Apoderado (s) DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
(54) Título PROCESO PARA PREPARAR 3-HALOALQUILPIRAZOLES	
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT	
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud 03/08/2011 No. de solicitud PCT/EP2011/063360	(87) Publicación internacional Fecha 16/02/2012 No. Publicación WO 2012/019950 A1

Resumen reivindicación (es):

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:

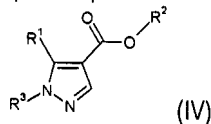


donde R1 es haloalquilo C1-C4;

R2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R3 es metilo o etilo;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV:

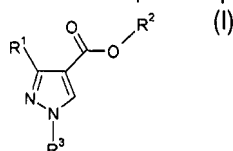


donde R1, R2 y R3 son como se definen para el compuesto de fórmula I;

con un agente alquilante en presencia de una amida.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el proceso es para incrementar la proporción de un compuesto de fórmula I en una mezcla que comprende un compuesto de fórmula I y un compuesto de fórmula IV.

3. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I:

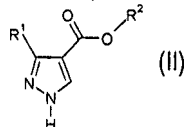


donde R1 es haloalquilo C1-C4;

R2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R3 es metilo o etilo;

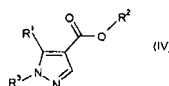
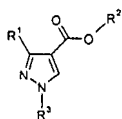
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



donde R1 y R2 son como se definen para el compuesto de fórmula I;

con un agente alquilante en presencia de una amida.

...





No. 13-024312- -00000-0000

Fecha: 2013-02-06 16:01:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 90



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ESQUEMA DE TRAZADO
NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION _____ MODELO DE UTILIDAD _____ Art 33 Decisión 486/00

Indicación que se solicita una patente.
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Descripción de la invención
Dibujos de ser estos pertinentes
Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa _____ Incompleta _____

PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD PCT _____ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

X Indicación que se solicita una PCT
X Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
X Dibujos de ser estos pertinentes
X Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa X Incompleta _____

DISEÑO INDUSTRIAL _____ (Art. 119 Decisión 486/00)

Indicación que se solicita Diseño industrial
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa _____ Incompleta _____

ESQUEMA DE TRAZADO _____ (Art. 92 Decisión 486/00)

Indicación que se solicita un esquema de trazado
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica de un esquema de trazado
Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa _____ Incompleta _____