

Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVE**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-024312- -00007-0000
Fecha: 2014-08-28 15:39:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 44

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-189574- -00000-0000
Fecha: 2014-08-28 15:39:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

21. **EXPEDIENTE** _____

54. **TÍTULO** _____

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____

DOMICILIO _____

74. **APODERADO** _____

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____



No. 13-024312-00007-0000

Fecha: 2014-08-28 15:39:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 44

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



No. 14-189574-00000-0000

Fecha: 2014-08-28 15:39:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐Persona Jurídica ☒SYNGENTA PARTICIPATIONS AG

Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
SUIZA	Schwarzwaldallee 215	Basilea
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Apellidos y Nombre

39.779.654 de Bogotá

Documento de Identificación

70.819 de C.S.J.

T.P. No.

Dirección del representante		Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
info@castellanosyco.co	7 550158	7 560770

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo general _____

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente _____	Expediente <u>13 024312</u>	Expediente _____
De: _____	No. de Divisional <u>UNO (1)</u>	De: _____
A: _____		A: _____

5. Comprobante de Pago No. 14-0073544 Fecha Julio 14 de 2014

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☒ Texto de la descripción, reivindicaciones, resumen y secuencias, en Español
- ☐ CD ROM que contiene el listado de secuencias

7. Firma

<u>MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO</u> Nombre y Apellidos	<u></u> Firma
	<u>39.779.654 de Bogotá</u> C.C.
	<u>70.819 C.S.J.</u> T.P.

28 AGO. 2014

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0073544

Bogotá D.C., Julio 14 de 2014 - 14:58:44

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	636418436	14/07/2014	4.674.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	464.000.00	464.000.00
				\$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 04



No. 14-189574-00000-0000

Fecha: 2014-08-28 15:39:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 44

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-024312-00007-0000

Fecha: 2014-08-28 15:39:47 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 44

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 14 de 2014 - 14:58:46

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 fábrica, 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 página 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 /or MARGARITA CASTELLANOS a. attorneys residing at Carrera 9 No. 93-09, Bogota- 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
está autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior
está probado por medio de los siguientes documentos, que
certifico he visto*

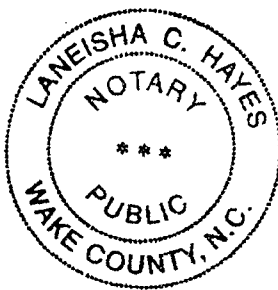
(Ciudad) REsearch Triangle Park

(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@impsat.net.co

XC/cm



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

Laura M. Riddick
Register Of Deeds

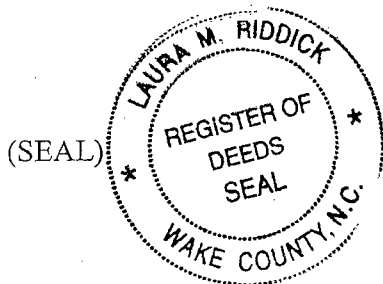
STATE OF NORTH CAROLINA

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. Hayes 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 H.

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



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

9

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

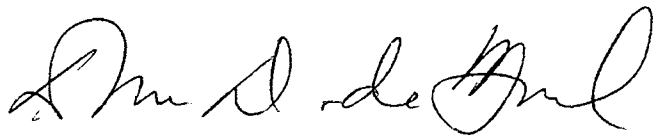
5. En Raleigh. Carolina del Norte
6. el día 1 de Abril de 2004
7. por el Secretario de Estado Delegado, Estado de Carolina del Norte
8. No. 8117
9. Sello: (sello en oblea ocre)

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

[illegible]

2007

Dora Duque

GLXTE

2:42

١٠

“PROCESO PARA PREPARAR 3-HALOALQUILPIRAZOLES”

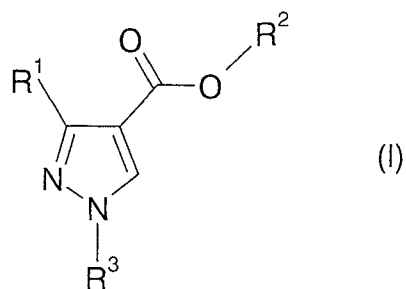
La presente invención se refiere a la N-alquilación de pirazoles sustituidos. En particular, la invención se refiere a la isomerización de pirazoles sustituidos N-alquilados y a la preparación de isómeros seleccionados de pirazoles sustituidos N-alquilados.

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:

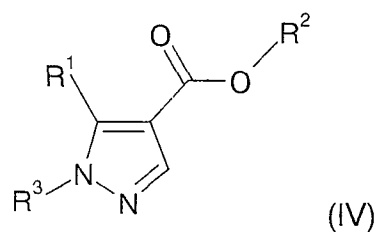


donde R1 es haloalquilo C1-C4;

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

5 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.

10 El compuesto de fórmula IV se denomina en la presente el isómero "iso" con 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, preferentemente flúor. Los grupos haloalquilo C1-C4 se derivan de los grupos alquilo C1-C4 mencionados y son preferentemente difluorometilo o trifluorometilo.

15 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, 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
 5 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, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo,
 10 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 diferentes. Normalmente, no habrá más de tres sustituyentes presentes a la vez.

15 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, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo,
 20 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, haloalquenilo C2-C8, (ciclo C3-C8)-(alquenilo C2-C8), alquinilo C2-C8,
 25 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)-
5 (alquilo C1-C8), ciano, nitro, hidroxil, 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, haloalquenilo C2-C4, (ciclo C3-C6)-(alquenilo C2-C4), alquinilo C2-C4,
10 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-C6)carbonilo, (alquenil C2-C4)carbonilo, (alquinil C2-C4)carbonilo, (alcoxi C1-C4)-
15 (alquilo C1-C4), ciano, nitro, hidroxil, 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, hidroxil, ciano, nitro y amino.

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-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3,4-

5 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-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
5 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 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-
10 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-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;

15 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 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
20 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.

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.

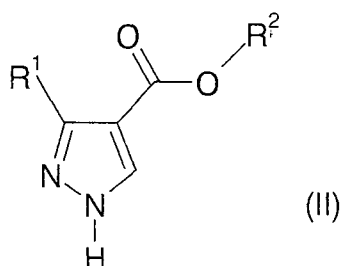
Los procesos de acuerdo con la invención son especialmente adecuados para
5 preparar compuestos de fórmula I donde R1 es difluorometilo.

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
10 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
15 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
20 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:



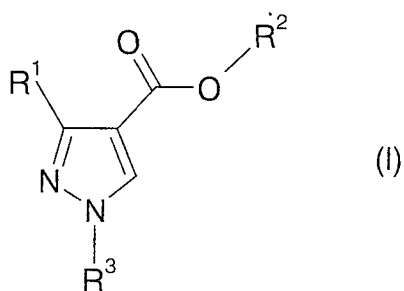
donde R1 y R2 son como se definen para el compuesto de fórmula I;

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

- 5 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.

Por consiguiente, en otro aspecto, la invención proporciona un proceso, p. ej., un

- 10 proceso regioselectivo, para preparar un compuesto de fórmula I:

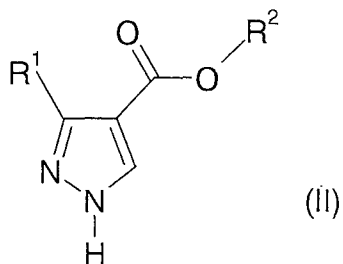


donde R1 es haloalquilo C1-C4;

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

- 15 R3 es metilo o etilo;

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



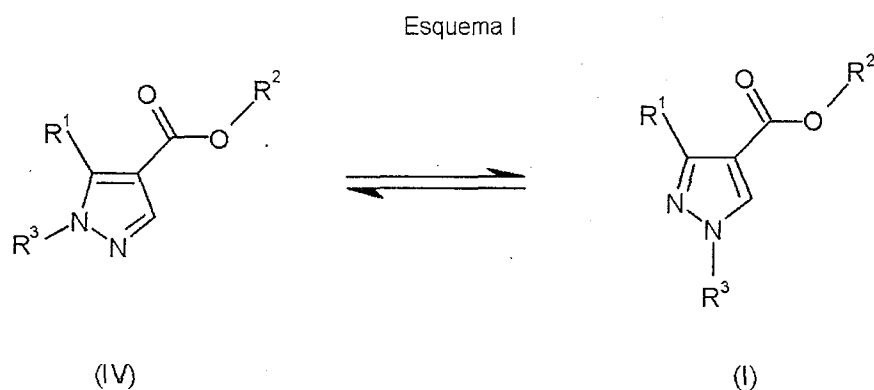
donde R1 y R2 son como se definen para el compuesto de fórmula I;

con un agente alquilante en presencia de una amida.

Las definiciones preferidas de R1, R2 y R3 son las mismas que se indican
5 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
10 los compuestos de fórmula I y de fórmula IV alcancen el equilibrio termodinámico.

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:



15 donde R1 es haloalquilo C1-C4;

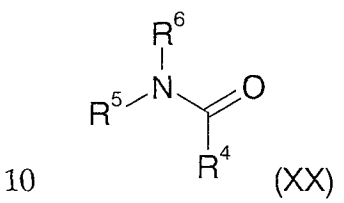
R2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R3 es metilo o etilo;

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

- 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.

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;

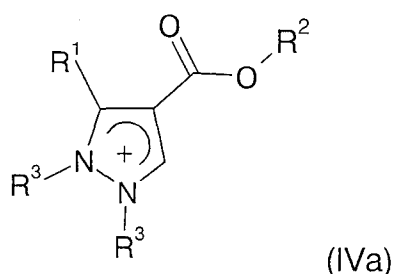
R6 es alquilo C1-C4;

o R4 y R5 juntos son alquieno C2-C5;

- 15 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.

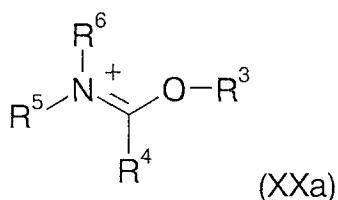
20 Sin que ello suponga ceñirse a ninguna teoría, se sobreentiende que la interconversión del compuesto de fórmula I y de fórmula IV se produce a través del catión pirazolio. El agente alquilante es preferentemente un agente alquilante fuerte, p. ej., aquel capaz de alquilar un compuesto de fórmula IV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



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

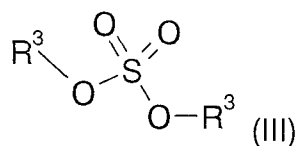
El agente alquilante y la amida están presentes simultáneamente en las reacciones de la invención, p. ej., como una mezcla que comprende el agente alquilante y la amida. Se pueden añadir por separado o simultáneamente. Cuando se añaden simultáneamente, si se desea, se pueden añadir como una sal, p. ej.,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



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.

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 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

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

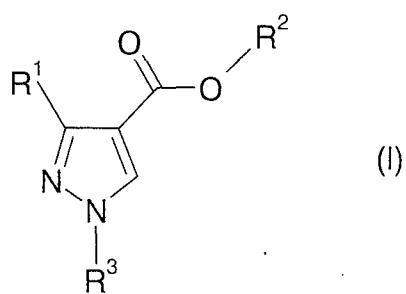
El agente alquilante puede estar presente en la reacción en una cantidad comprendida entre 0.05 equivalentes molares y 5 equivalentes molares. Hemos
5 descubierto que al incrementar la concentración de agente alquilante, se incrementa la tasa con la que se produce la interconversión. Sin embargo, unas 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
10 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
15 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
20 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
25 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 regioselectivo, para preparar un compuesto de fórmula I:



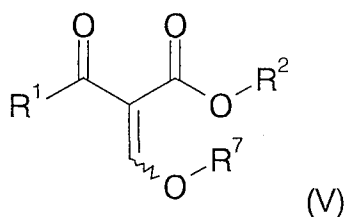
donde R1 es haloalquilo C1-C4;

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

10 R3 es metilo o etilo;

que comprende

a. hacer reaccionar un compuesto de fórmula V:

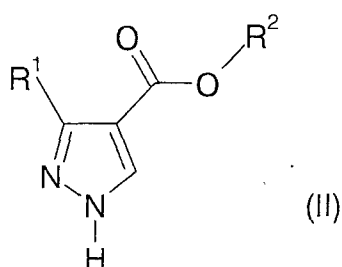


donde R1 es haloalquilo C1-C4;

15 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;

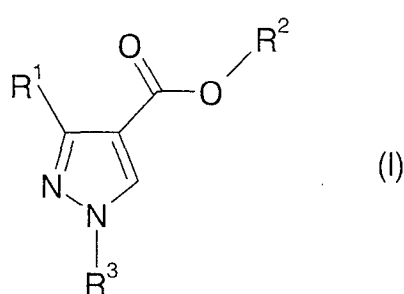
con hidrazina para producir un compuesto de fórmula II:



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.

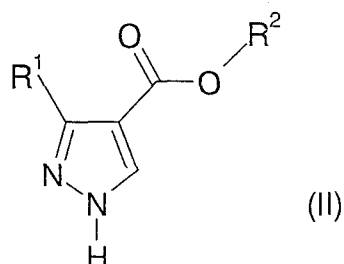
- 5 Las definiciones preferidas de R1, R2 y R3 son las mismas que se indican anteriormente, y R7 es preferentemente hidrógeno o alquilo C1-C6. Se prefiere que R1 sea difluorometilo, R2 sea alquilo C1-C6, p. ej., etilo, R3 sea metilo y R7 sea hidrógeno o alquilo C1-C6, p. ej., etilo. Preferentemente, el agente alquilante y la amida son como se describieron anteriormente.
- 10 En otro aspecto, la alquilación de un compuesto de fórmula II y la isomerización se 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:



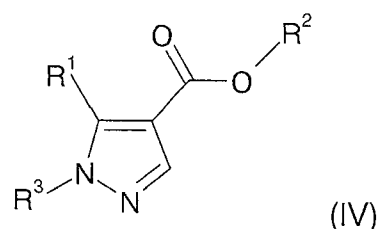
- 15 donde R1 es haloalquilo C1-C4;
 R2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y
 R3 es metilo o etilo;

que comprende

b1. hacer reaccionar un compuesto de fórmula II:



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



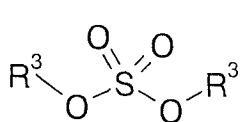
donde R1, R2 y R3 son como se definen para el compuesto de fórmula I; y

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

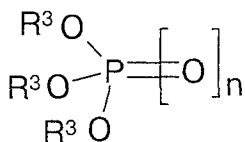
Las definiciones preferidas de R1, R2 y R3 son las mismas que se indican
anteriormente. Se prefiere que R1 sea difluorometilo, R2 sea alquilo C1-C6, p. ej.,
etilo, y R3 sea metilo.

El agente alquilante utilizado en el paso b1. puede ser idéntico o diferente al
15 agente alquilante utilizado en el paso b2. Los agentes alquilantes preferidos para
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,

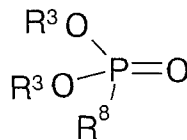
fosfonatos de alquilo, fosfitos de alquilo, sulfatos de alquilo y carbonatos de alquilo, por ejemplo, un compuesto de fórmula III, XXI, XXII o XXIII:



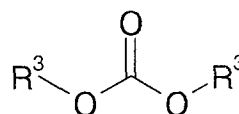
(III)



(XXI)



(XXII)



(XXIII)

5 donde

R³ es metilo o etilo;

R⁸ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, preferentemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆, p. ej., etilo; y n es 0 o 1, preferentemente 1.

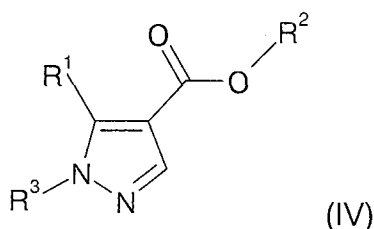
- 10 Los reactivos alquilantes preferidos son compuestos de fórmula III y fórmula XXI, particularmente fosfatos de alquilo y sulfonatos de alquilo. Se prefieren particularmente el sulfato de dimetilo y el fosfato de trimetilo. En una realización, el reactivo alquilante es sulfato de dimetilo. En otra realización, el reactivo alquilante es fosfato de trimetilo. La alquilación se puede llevar a cabo en presencia de una
- 15 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,

20 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
5 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
10 IV:

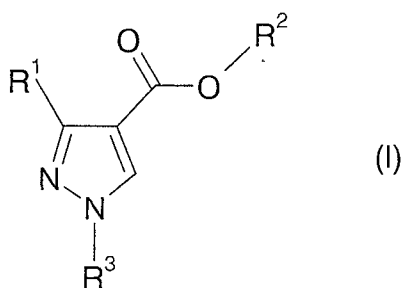


donde R1 es haloalquilo C1-C4,

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

15 R3 es metilo o etilo;

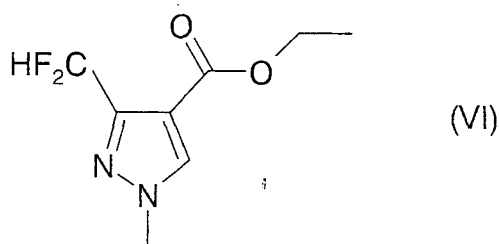
en un compuesto de fórmula I:



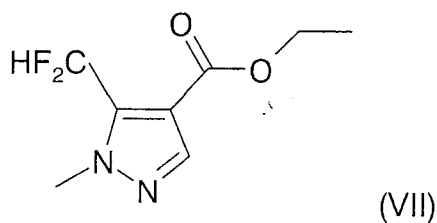
donde R1, R2 y R3 son como se definen para el compuesto de fórmula IV.

Las definiciones preferidas de R1, R2 y R3 son las mismas que se indican 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.

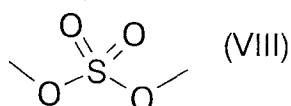
- 5 En otro aspecto, se proporciona un catalizador, p. ej. para convertir un compuesto de fórmula IV en un compuesto de fórmula I, que comprende un agente alquilante y una amida. Preferentemente, el agente alquilante y la amida son como se describieron anteriormente. Este tipo de catalizador existirá normalmente como un líquido iónico.
- 10 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:

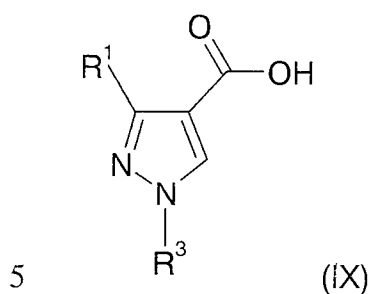


- 15 con un compuesto de fórmula VIII:



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

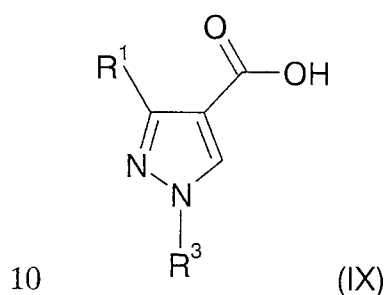
Los compuestos de fórmula I se pueden convertir posteriormente en el ácido correspondiente. Tales compuestos también pueden ser intermedios útiles en la producción de fungicidas, remítase, p. ej., a WO 2008/145257. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I se pueden convertir en compuestos de fórmula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



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:

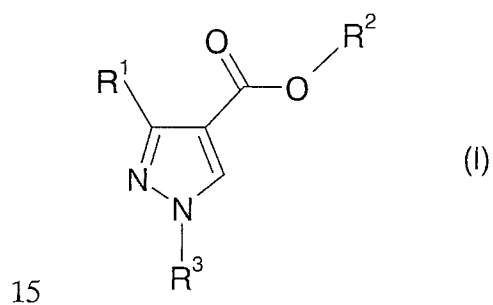


donde R1 es haloalquilo C1-C4; y

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;

de acuerdo con la invención; y

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

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.

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

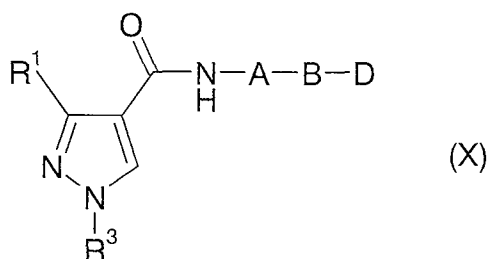
i) saponificación de dicho compuesto in situ para inducir la formación de un compuesto de fórmula I por

ii) adición de una base para formar el anión del compuesto de fórmula IX;

- 15 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:



- 20 donde R1 es haloalquilo C1-C4;

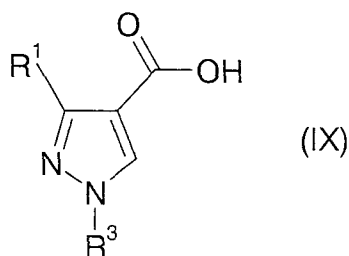
R3 es metilo o etilo;

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

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

- 5 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 seleccionados independientemente entre halógeno y trihalometilitio;

que comprende proporcionar un compuesto de fórmula IX:



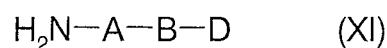
10

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

de acuerdo con los procesos que se describen anteriormente; y

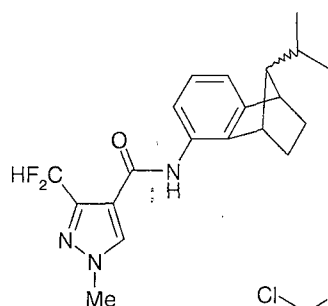
hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX o el haluro de acilo correspondiente con un compuesto de fórmula XI:

15

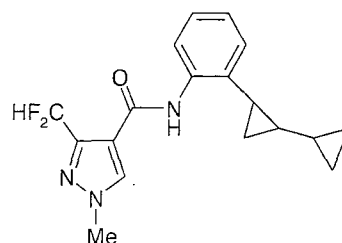


donde A, B y D son como se definen para el compuesto de fórmula X.

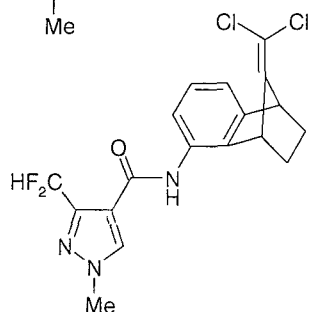
- El compuesto de fórmula X es preferentemente un compuesto de fórmula XII (isopirazam), un compuesto de fórmula XIII (sedaxano), un compuesto de fórmula XIV, un compuesto de fórmula XV (pentiopirad), un compuesto de fórmula XVI (bixafeno), un compuesto de fórmula XVII (fluxapiroxad), un compuesto de fórmula XVIII o un compuesto de fórmula XIX:
- 20



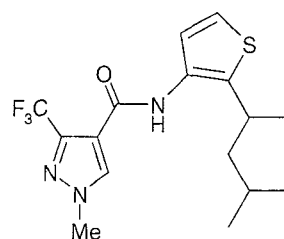
(XII)



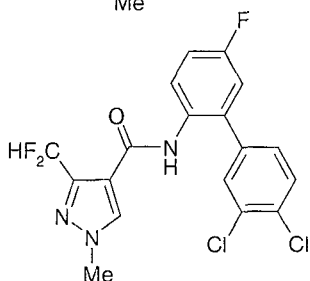
(XIII)



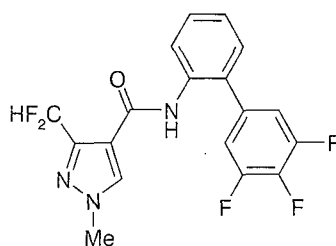
(XIV)



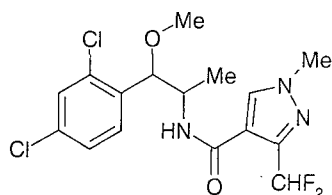
(XV)



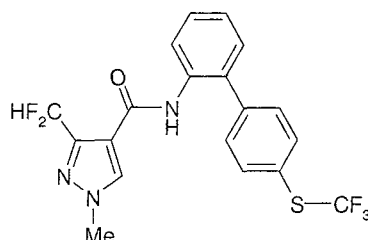
(XVI)



(XVII)



(XVIII)



(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

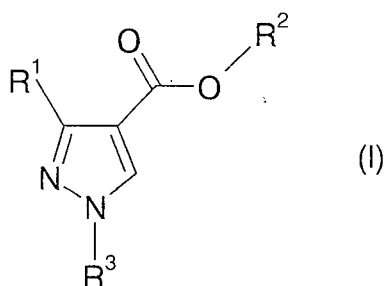
un disolvente tal como tolueno, xilenos, diclorometano, acetato de etilo o DMF, p. ej., a una temperatura comprendida entre -10 °C y 30 °C.

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	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

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.

15 Ejemplos

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 °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 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 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%.

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 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 (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.

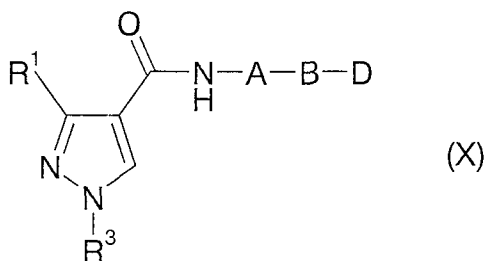
Ejemplo 9:

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.

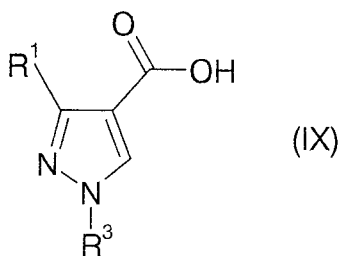
Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la
solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la
presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

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



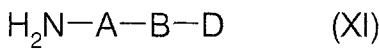
- 5 donde R¹ es haloalquilo C₁-C₄;
R³ es metilo o etilo;
A es tienilo, fenilo o etileno, cada uno opcionalmente sustituido con de uno a tres grupos seleccionados independientemente entre halógeno, metilo y metoxi;
B es un enlace directo, ciclopropileno, un biciclo[2.2.1]heptan- anelado o anillo
10 biciclo[2.2.1]hepténico;
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 seleccionados independientemente entre halógeno y trihalometiltio;
15 que comprende proporcionar un compuesto de fórmula IX:



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

de acuerdo con el proceso tal como se define en la reivindicación 11; y

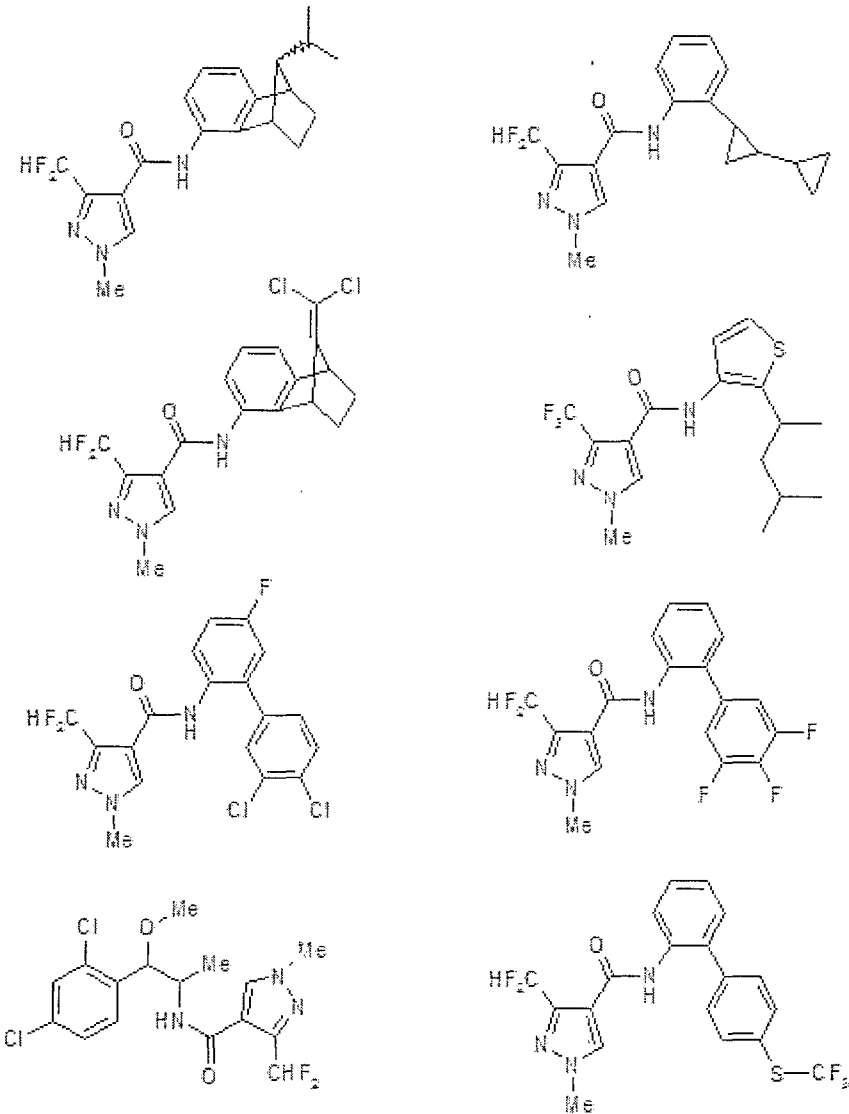
hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX o el haluro de acilo correspondiente con un compuesto de fórmula XI:



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

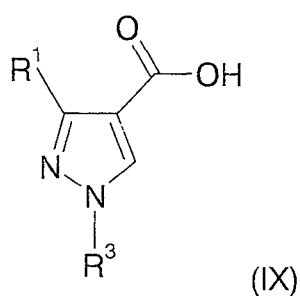
5

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula X es:



3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, para preparar un compuesto de fórmula IX:

10

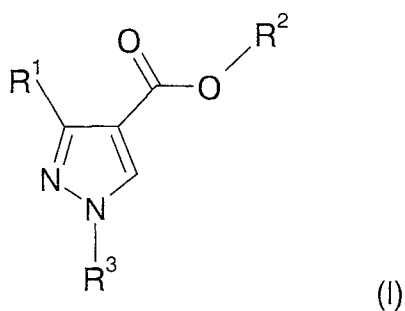


donde R¹ es haloalquilo C₁-C₄ y

R³ es metilo o etilo;

que comprende

- 5 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 C₁-C₈, fenilo, o fenilo alquilo C₁-C₈, donde alquilo, fenilo y fenilalquilo son cada uno opcionalmente sustituidos con uno o más de alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halo-alcoxi C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro y amino;

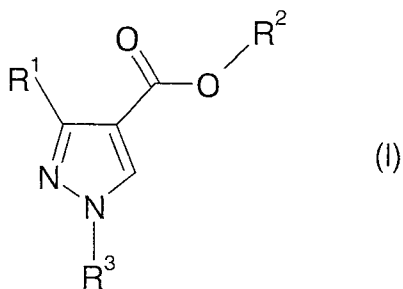
tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-10; y

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

RESUMEN

“PROCESO PARA PREPARAR 3-HALOALQUILPIRAZOLES”

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

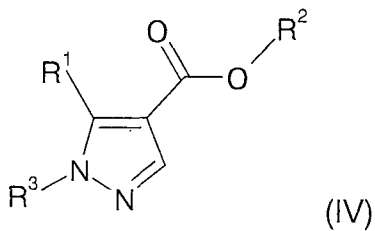


donde R1 es haloalquilo C1-C4;

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

R3 es metilo o etilo;

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.

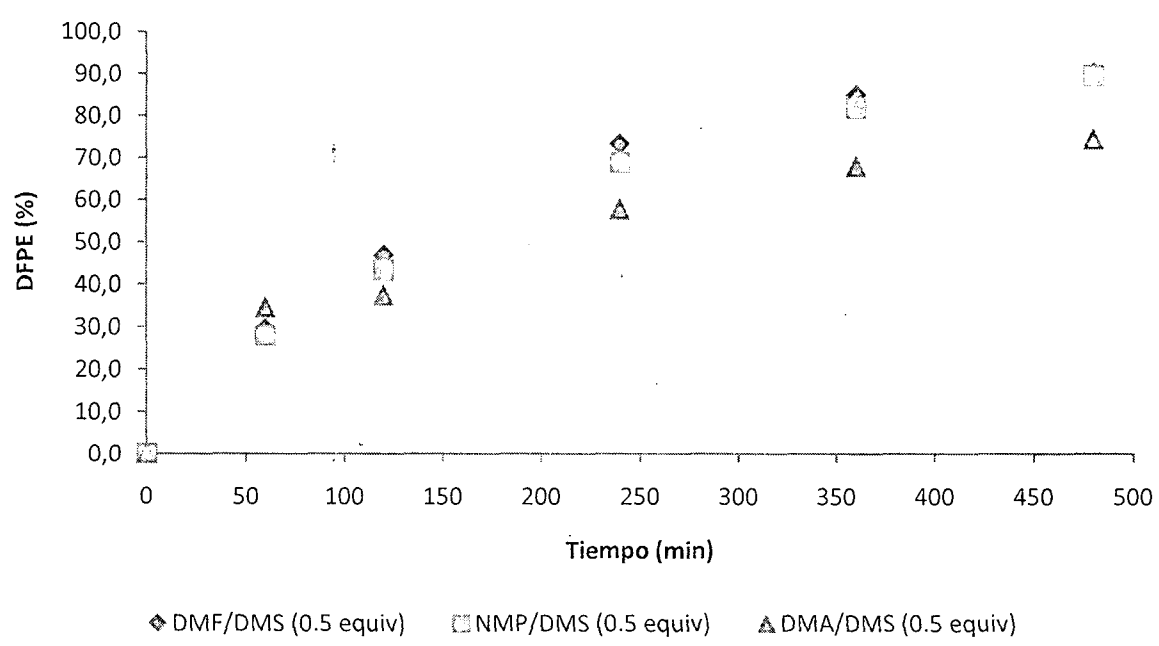


Figura 1

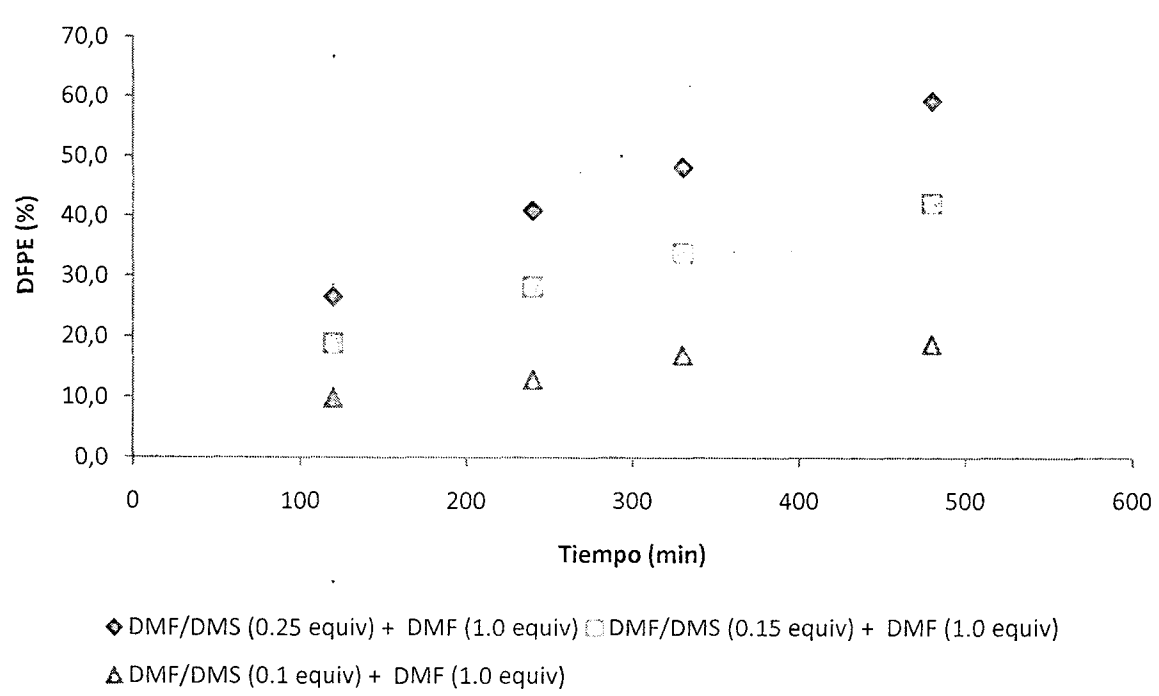


Figura 2