

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 525 489**

(51) Int. Cl.:

C07D 231/14

(2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2010 E 10736729 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2459538**

(54) Título: **Procedimientos para la alquilación de pirazoles**

(30) Prioridad:

**31.07.2009 US 230134 P
06.07.2010 US 361570 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.12.2014

(73) Titular/es:

**SYNGENTA PARTICIPATIONS AG (100.0%)
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel, CH**

(72) Inventor/es:

**WANG, LINHUA y
EBERT, JEFFERSON THOMAS**

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 525 489 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimientos para la alquilación de pirazoles

La presente invención se refiere a procedimientos para la N-alquilación regioselectiva de pirazoles sustituidos, y al uso de sulfatos de alquilo en la N-alquilación regioselectiva de pirazoles sustituidos.

5 Los pirazoles sustituidos N-alquilados, por ejemplo 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE), son intermedios valiosos en la preparación de fungicidas, como se describe, por ejemplo, en el documento WO 03/074491.

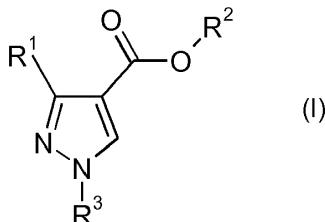
10 Según WO 95/25099, los pirazoles sustituidos N-alquilados se pueden preparar haciendo reaccionar los pirazoles sustituidos correspondientes con haluros de alquilo en condiciones básicas. El uso de haluros de alquilo en la N-alquilación de pirazoles sustituidos es problemático, sin embargo, debido a sus propiedades tóxicas. Adicionalmente, esos compuestos son caros y, además, muestran sólo un grado bajo de regioselectividad – con respecto a los dos átomos de nitrógeno del anillo pirazólico. Por esas razones, tales procedimientos son particularmente inadecuados para la preparación a gran escala de pirazoles sustituidos N-alquilados.

15 Según el documento JP-2000-044541, los pirazoles sustituidos N-alquilados se pueden preparar haciendo reaccionar los pirazoles sustituidos correspondientes con ésteres dialquílicos de ácidos carboxílicos, con adición de una base. El uso de ésteres dialquílicos de ácidos carboxílicos no es deseable, debido a que esos compuestos son de baja reactividad. Adicionalmente, la regioselectividad de tal N-alquilación depende generalmente de la naturaleza química de los sustituyentes en el anillo pirazólico, de manera que las N-alquilaciones que usan ésteres dialquílicos de ácidos carboxílicos muestran en algunos casos una regioselectividad insatisfactoria.

20 Según el documento WO 2006/045504, los pirazoles sustituidos N-alquilados se pueden preparar regioselectivamente haciendo reaccionar los pirazoles sustituidos correspondientes con fosfatos de trialquilo.

Existe una necesidad continuada de encontrar procedimientos mejorados para preparar DFPE a una escala comercial que comiencen a partir de materiales de partida fácilmente obtenibles y que se pueden obtener de forma barata.

25 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I:

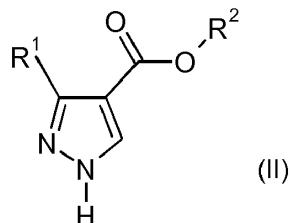


en la que R¹ es haloalquilo de C₁-C₄;

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

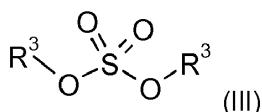
R³ es metilo o etilo;

30 en el que el compuesto de fórmula II:



en la que R¹ y R² son como se definen para el compuesto de fórmula I;

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III:



en la que R^3 es como se define para el compuesto de fórmula I; en el que la reacción se lleva a cabo en un sistema de disolventes bifásico líquido-líquido.

Los grupos alquilo que aparecen en las definiciones de sustituyentes anteriores pueden ser de cadena lineal o ramificados. Por ejemplo, un grupo alquilo puede ser metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo o terc-butilo, preferiblemente metilo o etilo. El halógeno es generalmente flúor, cloro, bromo o yodo, preferiblemente flúor. Los grupos haloalquilo de C₁-C₄ derivan de los grupos alquilo de C₁-C₄ antes mencionados, y son preferiblemente difluorometilo o trifluorometilo.

Arilo se refiere a sistemas de anillos de hidrocarburos aromáticos que pueden ser un solo anillo o múltiples anillos que están condensados juntos o enlazados covalentemente. Ejemplos de grupos arilo son fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, antracenilo, fenantrenilo y bifenilo.

Heteroarilo se refiere a sistemas de anillos aromáticos que comprenden sistemas mono-, bi- o tricíclicos en los que está presente al menos un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre como un miembro del anillo. Los ejemplos son furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, indolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo y naftiridinilo.

R^2 puede ser alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. Esto significa que los grupos alquilo, arilo y heteroarilo pueden o no poseer uno o más sustituyentes idénticos o diferentes. Normalmente no están presentes más de tres sustituyentes al mismo tiempo. Ejemplos de sustituyentes son: halógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquenilo, haloalquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, haloalquinilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalcoxi, alqueniloxi, haloalqueniloxi, alquiniloxi, haloalqueniloxi, alquilito, haloalquilito, cicloalquilito, alquenilito, alquinilito, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alcoxialquilo, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, alquilamino y dialquilamino.

Sustituyentes preferidos opcionales son alquilo de C₁-C₈, halo-alquilo de C₁-C₈, cicloalquilo de C₃-C₈, cicloalquil C₃-C₈-alquilo de C₁-C₈, alquenilo de C₂-C₈, halo-alquenilo de C₂-C₈, ciclo C₃-C₈-alquenilo de C₂-C₈, alquinilo de C₂-C₈, halo-alquinilo de C₂-C₈, alcoxi de C₁-C₈, halo-alcoxi de C₁-C₈, cicloalcoxi de C₃-C₈, alquenil C₂-C₈-oxi, halo-alquenil C₂-C₈-oxi, alquinil C₂-C₈-oxi, halo-alquenil C₂-C₈-oxi, alquil C₁-C₈-tio, halo-alquil C₁-C₈-tio, cicloalquil C₃-C₈-tio, alquenil C₂-C₈-tio, alquinil C₂-C₈-tio, alquil C₁-C₈-carbonilo, halo-alquil C₁-C₈-carbonilo, cicloalquil C₃-C₈-carbonilo, alquenil C₂-C₈-carbonilo, alquinil C₂-C₈-carbonilo, alcoxi C₁-C₈-alquilo de C₁-C₈, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, alquil C₁-C₈-amino y dialquil C₁-C₈-amino.

Sustituyentes opcionales más preferidos son alquilo de C₁-C₄, halo-alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₆, cicloalquil C₃-C₆-alquilo de C₁-C₄, alquenilo de C₂-C₄, halo-alquenilo de C₂-C₄, ciclo C₃-C₆-alquenilo de C₂-C₄, alquinilo de C₂-C₄, halo-alquinilo de C₂-C₄, alcoxi de C₁-C₄, halo-alcoxi de C₁-C₄, cicloalcoxi de C₃-C₆, alquenil C₂-C₄-oxi, halo-alquenil C₂-C₄-oxi, alquinil C₂-C₄-oxi, halo-alquenil C₂-C₄-oxi, alquil C₁-C₄-tio, halo-alquil C₁-C₄-tio, cicloalquil C₃-C₆-tio, alquenil C₂-C₄-tio, alquinil C₂-C₄-tio, alquil C₁-C₄-carbonilo, halo-alquil C₁-C₄-carbonilo, cicloalquilo C₃-C₆-carbonilo, alquenil C₂-C₄-carbonilo, alquinil C₂-C₄-carbonilo, alcoxi C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄, ciano, nitro, hidroxi, mercapto, amino, alquil C₁-C₄-amino y dialquilo C₁-C₄-amino.

Sustituyentes opcionales aún más preferidos son alquilo de C₁-C₄, haloalquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, halo-alcoxi de C₁-C₄, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, y amino.

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-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.

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-etyl-4-trifluorometilimidazol-1-ilo, 2-metil-4-trifluorometoximidazol-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-etyl-3-trifluorometil[1,2,4]triazol-1-ilo, 5-metil-3-trifluorometoxi[1,2,4]triazol-1-ilo.

5 Alcoxi, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, es, dependiendo del número de átomos de carbono mencionado, por ejemplo metoxi, etoxi, 1-propoxi, 2-propoxi, n-butoxi, 2-n-butoxi, o 2-terc-butoxi.

Alquenilo, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, es, dependiendo del número de átomos de carbono mencionado, por ejemplo, etenilo, alilo, propen-1-ilo, buten-2-ilo, buten-3-ilo, penten-1-ilo, penten-3-ilo, hexen-1-ilo o 4-metil-penten-3-ilo.

10 Alquinilo, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, es, dependiendo del número de átomos de carbono mencionado, por ejemplo, etinilo, propin-1-ilo, propin-2-ilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, 1-metil-2-butinilo, hexin-1-ilo o 1-etyl-2-butinilo.

Preferiblemente, R^1 es difluorometilo o trifluorometilo;

15 Preferiblemente, R^2 es alquilo de C_1-C_8 , fenilo, o fenil-aquilo de C_1-C_8 , en el que el alquilo, fenilo o fenilalquilo están cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de, por ejemplo, 1 a 3, alquilo de C_1-C_4 , haloalquilo de C_1-C_4 , alcoxi de C_1-C_4 , halo-alcoxi de C_1-C_4 , halógeno, hidroxi, ciano, nitro y amino. Más preferiblemente, R^2 es alquilo de C_1-C_8 o haloalquilo de C_1-C_8 , fenilo o bencilo, en el que el fenilo y bencilo están cada uno opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, por ejemplo 1 a 3 átomos de halógeno. Más preferiblemente, R^2 es alquilo de C_1-C_6 . Aún más preferiblemente, R^2 es alquilo de C_1-C_4 . Más preferiblemente, R^2 es metilo o etilo.

20 Preferentemente, R^3 es metilo.

El procedimiento según la invención es adecuado preferiblemente para la preparación de compuestos de fórmula I en la que R^1 es haloalquilo de C_1-C_4 ; R^2 es alquilo de C_1-C_6 ; y R^3 es metilo o etilo.

En particular, el procedimiento según la invención es adecuado preferiblemente para la preparación de compuestos de fórmula I en la que R^1 es difluorometilo o trifluorometilo; R^2 es metilo o etilo; y R^3 es metilo.

25 El procedimiento según la invención es especialmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula I en la que R^1 es difluorometilo.

El procedimiento según la invención es muy especialmente adecuado para la preparación de compuestos de fórmula I en la que R^1 es difluorometilo; R^2 es etilo y R^3 es metilo.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula III es sulfato de dimetilo.

30 La reacción se lleva a cabo en un sistema de disolventes bifásico, en particular en un sistema de disolventes bifásico líquido-líquido, por ejemplo aquel que comprende agua y un disolvente orgánico inmiscible con agua. La expresión "inmiscible con agua" significa que cuando el disolvente orgánico se mezcla con agua en las condiciones del procedimiento según la invención se forman dos fases líquidas separadas. Los disolventes orgánicos adecuados son opcionalmente disolventes de hidrocarburos aromáticos halogenados, disolventes cetónicos, disolventes de hidrocarburos opcionalmente halogenados, o disolventes de éter. En dichas definiciones, halógeno es generalmente fluoro, cloro, bromo y/o yodo, preferiblemente flúor, bromo y/o cloro. Los disolventes preferidos son disolventes orgánicos a base de compuestos aromáticos, por ejemplo aquellos que contienen un grupo fenilo, y/o éteres. Los ejemplos preferidos son tolueno, xileno, mesitileno, terc-butilbenceno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, decalina, éter dibutílico, éter dipentílico, éter difenílico y anisol. En algunos casos, se puede emplear más de un tipo de disolvente. Preferiblemente se emplea como disolvente una mezcla de tolueno y agua o xileno y agua.

40 También se describen reacciones llevadas a cabo usando un sistema de disolvente monofásico, el disolvente es preferiblemente un disolvente orgánico como se describe anteriormente, prefiriéndose tolueno y xileno, particularmente tolueno.

45 Preferiblemente, el procedimiento se lleva a cabo usando un catalizador de transferencia de fase. Los catalizadores de transferencia de fase adecuados son sales de fosfonio cuaternario, tales como, por ejemplo, $(\text{alquilo})_4\text{P}^+\text{Hal}^-$, $(\text{arilo})_4\text{P}^+\text{Hal}^-$, alquilarilo- P^+Hal^- , etc. (Refiriéndose Hal a haluro), o sales de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, haluros o hidróxidos de tetraalquilamonio, haluros o hidróxidos de tetraarilamonio, haluros o hidróxidos de alquilarilamonio, etc., que se describen, por ejemplo, en C. M. Starks, C. L. Liotta, M. C. Halpern, *Phase Transfer Catalysis*; Chapman & Hall; Nueva York, 1994.

50 Preferiblemente, el catalizador de transferencia de fase se selecciona de 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), cloruro de tetrametilamonio (TMAC), cloruro de tricaprililmetilamonio (Aliquat 336®), cloruro de tetrabutilamonio (TBAC), bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) y cloruro de trifenilfosfonio (TPPC).

El catalizador de transferencia de fase se emplea generalmente en la reacción de la invención en una cantidad de

0,001 a 0,1 mol por mol de compuesto de fórmula I. Se prefiere una cantidad de 0,01 a 0,05 moles por mol de compuestos de fórmula I.

Preferiblemente, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de una base. La base puede ser cualquier base adecuada. Las bases adecuadas son, por ejemplo, hidróxidos y carbonatos, por ejemplo hidróxidos alcalinos y carbonatos alcalinos. Los ejemplos preferidos son, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc., o carbonatos alcalinos, por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc. El hidróxido de sodio se emplea preferiblemente como la base. La base se proporciona preferiblemente en una cantidad de manera que el pH es 9 a 13, preferiblemente 9,5 a 12,5, más preferiblemente 10,5, a 12, lo más preferible 10,8 a 11,5.

La reacción según la invención se lleva a cabo preferiblemente en un intervalo de temperaturas de 0°C a 100°C, preferiblemente 10°C a 50°C, especialmente de 15°C a 50°C.

En las reacciones según la invención, los compuestos de fórmula III se usan habitualmente en cantidades equimolares o en exceso con respecto a compuestos de fórmula II, preferiblemente en un exceso molar de hasta 10 veces, especialmente en un exceso molar de hasta 5 veces, más especialmente en una cantidad equimolar a un exceso molar de 2 veces, incluso más especialmente en una cantidad equimolar a un exceso molar de 1,5 veces. Lo más preferible es un ligero exceso molar del compuesto de fórmula III con respecto a los compuestos de fórmula II, por ejemplo de más de una cantidad equimolar a un exceso molar de 1,4, por ejemplo un exceso molar de 1,05 a 1,3.

El procedimiento según la invención es adecuado muy especialmente para la preparación de compuestos de fórmula I en la que R¹ es difluorometilo, R² es etilo y R³ es metilo, mediante la reacción de un compuesto de fórmula II, en la que R¹ es difluorometilo y R² es etilo con un compuesto de fórmula III, en la que R³ es metilo, en un sistema de disolventes bifásico, en presencia de una base y un catalizador de transferencia de fase.

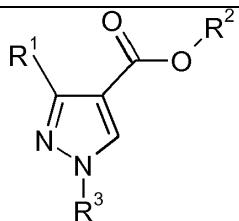
En particular, el procedimiento según la invención es adecuado muy especialmente para la preparación de compuestos de fórmula I en la que R¹ es difluorometilo, R² es etilo y R³ es metilo, mediante la reacción de un compuesto de fórmula II, en la que R¹ es difluorometilo y R² es etilo, con un compuesto de fórmula III, en la que R³ es metilo, en un intervalo de temperaturas de 0°C a 100°C, en un sistema de disolventes bifásico, en presencia de base y un catalizador de transferencia de fase, usándose el compuesto de fórmula III en una cantidad equimolar a un exceso de 2 veces con respecto al compuesto de fórmula II.

Los compuestos de fórmula II son conocidos o se pueden preparar de forma análoga a procedimientos conocidos en la bibliografía. Por ejemplo, tales compuestos se pueden preparar a partir de los ésteres de ácido 3-oxo-carboxílico en los que se basan por medio de una síntesis de dos etapas mediante reacción con ortoformiato de trimetilo y la reacción subsiguiente con hidrazina. Tales reacciones se describen, por ejemplo, en el documento JP-2000-044541. Una ruta sintética adicional para la preparación de compuestos de fórmula II se describe en el documento JP-2001-322983, en el que, por ejemplo, se prepara 3-trifluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo partiendo de éster etílico del ácido 3-cloro-4,4,4-trifluoro-2-formil-2-butenoico mediante reacción con hidrazina. Los compuestos de fórmula III están comercialmente disponibles.

La presente invención se refiere también al uso de compuestos de fórmula III en la alquilación regioselectiva de compuestos de fórmula II. La presente invención se refiere también a un procedimiento para la alquilación regioselectiva de compuestos de fórmula II, en el que un compuesto de fórmula III se usa como agente alquilante.

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

40 Tabla 1: Compuestos de fórmula I:

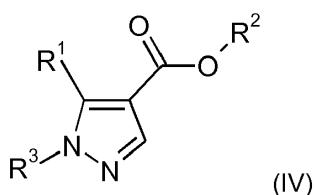
 (I)			
Comp. nº	R ₁	R ₂	R ₃
A1	CF ₂ H	CH ₂ CH ₃	CH ₃
A2	CF ₂ H	CH ₃	CH ₃
A3	CF ₂ H	CH ₃	CH ₂ CH ₃
A4	CF ₂ H	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃

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

La presente invención hace posible alquilar de manera controlada con rendimiento elevado a pirazoles sustituidos, con un grado elevado de regioselectividad y a bajo coste.

5 Una ventaja adicional de la presente invención es que el producto deseado, 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE), se puede purificar mediante destilación a vacío secuencial, en primer lugar para eliminar 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) indeseado, y después DFPE. También se puede purificar mediante cristalización.

En consecuencia, el procedimiento puede incluir la etapa de separar mediante destilación el compuesto de fórmula I a partir de cualquier compuesto de fórmula IV:



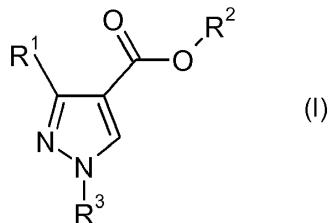
en la que R¹, R² y R³ son como se definen anteriormente;

que se ha formado en el procedimiento.

El procedimiento puede comprender purificar el compuesto de fórmula I, por ejemplo mediante cristalización.

15 Los materiales de partida para el procedimiento de la presente invención se distinguen por su fácil accesibilidad y fácil manipulación, y también son baratos.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I:



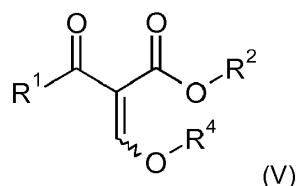
en la que R¹ es haloalquilo de C₁-C₄;

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

20 R³ es metilo o etilo;

que comprende

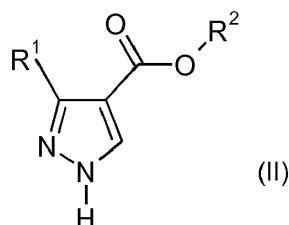
a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V:



en la que R¹ y R² son como se definen para el compuesto de fórmula I, y R⁴ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

25

con hidrazina en presencia de agua y un disolvente orgánico inmiscible con agua, para formar un compuesto de fórmula II:



en la que R^1 y R^2 son como se definen para el compuesto de fórmula I; y

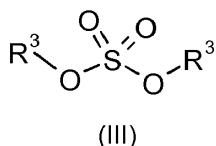
- 5 b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III como se define anteriormente, en el que el compuesto de fórmula II y el compuesto de fórmula III se hacen reaccionar *in situ* para proporcionar el compuesto de fórmula I; en el que la etapa b) se lleva a cabo en un sistema de disolventes bifásico líquido-líquido.

10 Las definiciones preferidas de R^1 , R^2 , R^3 son las mismas que las dadas anteriormente. Lo más preferible, R^1 es difluorometilo, R^2 es alquilo de C_1-C_6 , por ejemplo etilo, R^4 es hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 , más preferiblemente alquilo de C_1-C_6 , por ejemplo etilo, y R^3 es metilo.

15 Hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con un agente alquilante *in situ* significa que el compuesto de fórmula II no se aísla de la mezcla de reacción bruta antes de la reacción con el agente alquilante. En consecuencia, la preparación de un compuesto de fórmula I a partir del compuesto de fórmula II puede ser una reacción de "una vasija", por ejemplo la etapa b) se puede llevar a cabo después de la etapa a) en la misma vasija. Esto simplifica los requisitos de la planta para el procedimiento.

20 Tras la reacción del compuesto de fórmula V con hidrazina, la fase orgánica contendrá el compuesto de fórmula I. La fase orgánica se puede separar de la fase acuosa antes de hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con un agente alquilante. El agente alquilante se puede añadir entonces a la fase orgánica. La reacción de alquilación también se puede llevar a cabo usando un sistema de disolventes bifásico.

Los agentes alquilantes adecuados pueden incluir, por ejemplo, sulfatos de alquilo, por ejemplo un compuesto de fórmula III:



en la que

- 25 R^3 es metilo o etilo.

Los reactivos alquilantes son compuestos de fórmula III, es decir, sulfatos de alquilo. Se prefiere particularmente sulfato de dimetilo.

30 En la etapa a), la hidrazina se puede usar en cantidades equimolares, en cantidades sub-equimolares, o en un exceso con respecto a compuestos de fórmula V; preferiblemente, la hidrazina se usa en un ligero exceso con respecto a compuestos de fórmula V. De este modo, la relación molar de hidrazina:compuesto de fórmula V es preferiblemente de 1:0,8 a 1:1,2, preferiblemente 1:1,1. La hidrazina se puede usar en forma de una disolución acuosa.

Los disolventes orgánicos preferidos en la etapa a) son como se describen anteriormente para la alquilación de compuestos de fórmula II con compuestos de fórmula III.

35 La etapa a) del procedimiento se lleva a cabo preferiblemente en un intervalo de temperaturas de -20°C a 50°C, preferiblemente de 0°C a 50°C, especialmente de 5°C a 25°C.

El tiempo de reacción para la etapa a) del procedimiento es generalmente de 15 minutos a 48 horas, preferiblemente 15 minutos a 18 horas, más preferiblemente 15 minutos a 5 horas, o de 1 a 5 horas. Dicha etapa se puede llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida. En una realización, dicha etapa se lleva a cabo a presión normal.

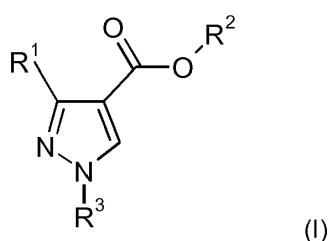
40 Un ejemplo de la etapa a) es una etapa del procedimiento que comprende: preparar una disolución que comprende hidrazina o hidrato de hidrazina y un disolvente orgánico, preparar una suspensión/disolución del compuesto de fórmula V en el disolvente orgánico, y mezclar la disolución y la suspensión o ambas disoluciones. La disolución que

comprende hidrazina se puede añadir a la suspensión/disolución del compuesto de fórmula V en el disolvente orgánico, o viceversa. En una realización, la suspensión/disolución del compuesto de fórmula V en el disolvente orgánico se añade a la disolución que comprende hidrazina. La etapa b) se lleva a cabo usando un compuesto de fórmula III según la invención como se describe anteriormente.

- 5 Los compuestos de fórmula V aparecen en dos isómeros con respecto al doble enlace sustituido con el grupo alcoxi $-\text{O}-\text{R}_2$: el isómero E y el isómero Z. Ambos isómeros o sus mezclas se pueden usar en los procedimientos según la invención.

En el documento WO 2008/113447, por ejemplo, se describen compuestos de fórmula V.

- 10 En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I:

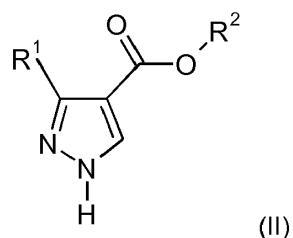


en la que R^1 es haloalquilo de C₁-C₄;

R^2 es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^3 es metilo o etilo;

- 15 en el que un compuesto de fórmula II:

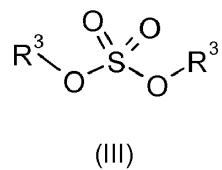


en la que R^1 y R^2 son como se definen para el compuesto de fórmula I;

se hace reaccionar con un agente alquilante en un sistema de disolventes bifásico líquido-líquido.

- 20 Preferiblemente, el sistema de disolventes bifásico es agua y un disolvente orgánico inmiscible con agua, por ejemplo como se describe anteriormente.

El agente alquilante se selecciona de sulfatos de alquilo, por ejemplo un compuesto de fórmula III:

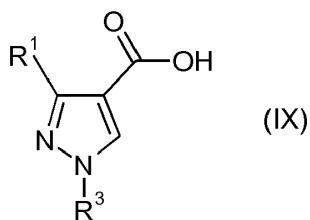


en la que

R^3 es metilo o etilo.

- 25 Se prefiere particularmente sulfato de dimetilo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula IX:



en la que R¹ es haloalquilo de C₁-C₄ y R³ es metilo o etilo;

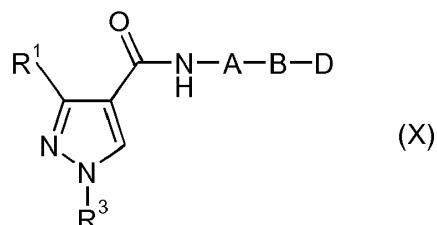
que comprende hidrolizar un compuesto de fórmula I, preparado como se describe anteriormente.

La hidrólisis del compuesto de fórmula I se puede lograr llevando a cabo las etapas:

- 5 i) saponificando ese compuesto in situ, que conduce a la formación de un compuesto de fórmula IX
 ii) añadiendo una base para formar el anión del compuesto de fórmula IX;
 ii') añadiendo un ácido para formar el compuesto de fórmula IX;

por ejemplo como se describe en el documento WO 2008/145257.

10 En un aspecto adicional, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula X:



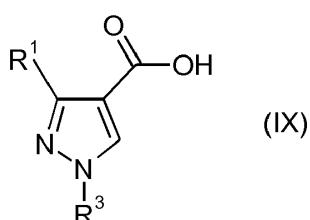
en la que R¹ es haloalquilo de C₁-C₄ y R³ es metilo o etilo;

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

15 B es un enlace directo, ciclopropileno, un anillo de biciclo[2.2.1]heptano o biciclo[2.2.1]hepteno fusionado,

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

que comprende proporcionar un compuesto de fórmula IX:



20

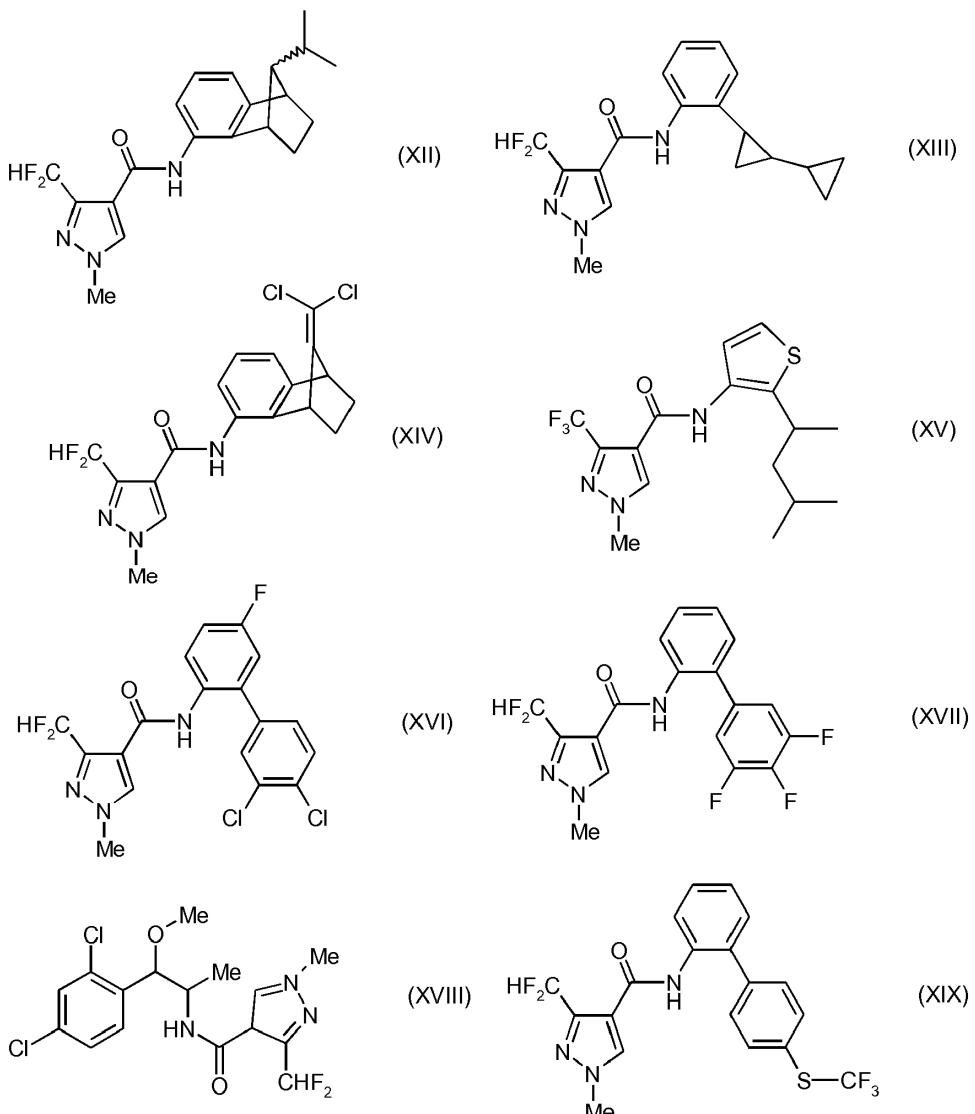
en la que R¹ es haloalquilo de C₁-C₄ y R³ es metilo o etilo; según los procedimientos descritos anteriormente; y

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



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

25 El compuesto de fórmula X es preferiblemente un compuesto de fórmula XII (Isopyrazam), un compuesto de fórmula XIII (Sedaxane), un compuesto de fórmula XIV, un compuesto de fórmula XV (Penthiopyrad), un compuesto de fórmula XVI (Bixafen), un compuesto de fórmula XVII (Fluxapyroxad), un compuesto de fórmula XVIII, o un compuesto de fórmula XIX:



La etapa de hacer reaccionar el compuesto de fórmula IX o el haluro de ácido correspondiente con un compuesto de fórmula XI se puede llevar a cabo según métodos conocidos, por ejemplo como se describe en el documento WO

5 2004/035589 o WO 2009/135860. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I 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 halogenuro de ácido, por ejemplo el cloruro de ácido, que entonces se puede hacer reaccionar con el compuesto de fórmula XI en presencia de una base adecuada, por ejemplo LiOH, KOH, NaOH, NEt₃, NaHCO₃, KHCO₃, Na₂CO₃ o K₂CO₃, por ejemplo en un disolvente tal como tolueno, xilenos, diclorometano, acetato de etilo o DMF, por ejemplo a -10°C a 30°C.

10

Isopyrazam, Sedaxane, Pentyopyrad, Fluxapyroxad y Bixafen son fungicidas conocidos. El compuesto de fórmula XIV es conocido, por ejemplo, desde el documento WO 2007/048556, el compuesto de fórmula XVIII es conocido, por ejemplo, desde el documento WO 2010/000612, el compuesto de fórmula XIX es conocido, por ejemplo, desde el documento WO 2008/053044.

15 Ejemplos:

Ejemplo 1: Preparación de 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) usando un sistema de disolventes bifásico

Ejemplo 1a

20 Se mezclaron 19 g (0,10 moles) de 3-difluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo, tolueno (60 ml), agua (70 ml), y cloruro de tetrametilamonio (0,2 g). Se añadieron 4,6 g de hidróxido de sodio acuoso al 25% (0,03 moles) mientras se agitaba. La mezcla se enfrió hasta 15°C. Después, durante el transcurso de 2 horas, se alimentaron simultáneamente 15,1 g de sulfato de dimetilo (0,12 moles) y 11,2 g de hidróxido de sodio adicional (0,07 moles), mientras se mantiene el pH a 10,8 hasta 11,0 y la temperatura del recipiente a 15°C. La mezcla de reacción se dejó

agitarse a la misma temperatura mientras se mantiene el pH a 10,8-11,0, alimentando más disolución de hidróxido de sodio. La fase acuosa del fondo se separó. La fase orgánica se concentró a vacío para dar 20,0 g de producto bruto como una mezcla 70:30 de DFPE y 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE).

5 El producto DFPE deseado se purificó mediante destilación a vacío a 95°C/5 mbar para eliminar el iso-DFPE no deseado, seguido de recristalización en metanol-agua. Se obtuvieron 11,8 g (99,9%, 0,06 moles) de DFPE. El DFPE también se puede aislar y purificar mediante destilación a vacío a 110°C/1 mbar.

Ejemplo 1b

10 Se mezclaron 19 g (0,10 moles) de 3-difluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo, tolueno (60 ml), agua (35 ml), y bromuro de tetrabutilamonio (0,2 g). Se añadieron 4,6 g de hidróxido de sodio acuoso al 25% (0,03 moles) mientras se agitaba. La mezcla se enfrió hasta 15°C. Después, durante el transcurso de 2 horas, se alimentaron simultáneamente 15,1 g de sulfato de dimetilo (0,12 moles) y 11,2 g de hidróxido de sodio adicional (0,07 moles), mientras se mantiene el pH a 10,8 hasta 11,0 y la temperatura del recipiente a 15°C. La mezcla de reacción se dejó agitarse a la misma temperatura mientras se mantiene el pH a 10,8-11,0, alimentando más disolución de hidróxido de sodio. La fase acuosa del fondo se separó. El análisis mediante GC de la fase orgánica mostró que contiene 20,0 g de producto bruto como una mezcla 70:30 de DFPE y 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE). El rendimiento combinado es 95%.

Ejemplo 1c

20 Se mezclaron 63,8 g (0,336 moles) de 3-difluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo, tolueno (260 ml), y agua (52 ml). Se añadieron 18,0 g de hidróxido de sodio acuoso al 25% (0,112 moles) mientras se agitaba. Después, durante el transcurso de 2 horas, se alimentaron simultáneamente 49,6 g de sulfato de dimetilo (0,390 moles) y 45,3 g de hidróxido de sodio adicional (0,283 moles), mientras se mantiene el pH a 11,3 hasta 11,6 y la temperatura del recipiente a 25°C. La mezcla de reacción se dejó agitarse a la misma temperatura durante 2 horas mientras se mantiene el pH a 11,3-11,6, alimentando más disolución de hidróxido de sodio. La fase acuosa del fondo se separó. El análisis mediante GC de la fase orgánica mostró que contiene 64,5 g de producto bruto como una mezcla 62:38 de DFPE y 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE). El rendimiento combinado es 94%.

Ejemplo 2 de referencia:

Preparación de 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) usando un sistema de disolventes monofásico

Ejemplo 2a de referencia

30 Se mezclaron 31,9 g (0,17 moles) de 3-difluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo, tolueno (110 ml), 34,8 g de carbonato de potasio (0,5 moles) y cloruro de tetrametilamonio (1,2 g). Después, durante el transcurso de 2 horas, se alimentaron 26,4 g de sulfato de dimetilo (0,21 moles), mientras se mantiene la temperatura del recipiente a 25°C. La mezcla de reacción se dejó agitarse a la misma temperatura durante 2 horas adicionales. Se añadió agua (200 g) para disolver los subproductos sólidos. La fase acuosa del fondo se separó. El análisis mediante GC de la fase orgánica mostró que contiene 32,3 g de producto bruto como una mezcla 58:42 de DFPE y 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE). El rendimiento combinado es 95%.

Ejemplo 2b de referencia

40 Se mezclaron 31,9 g (0,17 moles) de 3-difluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo, tolueno (110 ml) y 34,8 g de carbonato de potasio (0,5 moles). Después, durante el transcurso de 2 horas, se alimentaron 26,4 g de sulfato de dimetilo (0,21 moles), mientras se mantiene la temperatura del recipiente a 25°C. La mezcla de reacción se dejó agitarse a la misma temperatura durante 2 horas adicionales. Se añadió agua (200 g) para disolver los subproductos sólidos. La fase acuosa del fondo se separó. El análisis mediante GC de la fase orgánica mostró que contiene 32,2 g de producto bruto como una mezcla 58:42 de DFPE y 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE). El rendimiento combinado es 95%.

45 Ejemplo 3: Preparación de 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (DFPE) en un recipiente

Una mezcla de tolueno (450 ml) y monohidrato de hidrazina (48,8 g, 0,98 moles) se agitó a 15-20°C. Se alimentó éster etílico del ácido 2-[1-etoxy-met-(Z)-iliden]-4,4-difluoro-3-oxo-butírico (175,3 g, 91,5% de fuerza, 0,72 moles) durante 2 horas vía una bomba de jeringa, mientras se mantiene la temperatura a 15-20°C. La masa de la reacción se mantuvo a 15-20°C durante 30 minutos adicionales hasta terminar la reacción.

50 La mezcla de reacción se calentó entonces hasta 30°C para disolver el producto sólido. La fase acuosa del fondo se decantó. La fase orgánica se lavó con HCl al 2% (50 ml) para eliminar la hidrazina residual. Las dos fases acuosas se combinaron y se trajeron con tolueno (50 ml). El extracto toluénico contiene un rendimiento adicional de 3-4% de 3-difluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo, y se combinó con la disolución del producto.

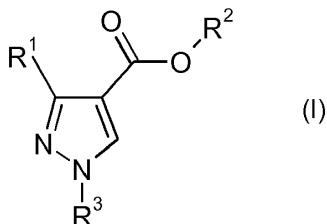
La disolución toluénica del 3-difluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo bruto se agitó y se enfrió hasta 20°C. Se añadieron secuencialmente agua (260 ml), cloruro de tetrametilamonio (disolución acuosa al 10%, 15,0 g), y disolución de NaOH al 25% (36-60 g). Se alimentaron simultáneamente sulfato de dimetilo (99,5%, 94,5 g, 0,75 moles) y NaOH al 25% adicionales durante 2 horas a 20°C, mientras se mantiene el pH entre 10,5 y 12,0. Después de 2 horas tras la reacción, la fase acuosa del fondo se separó.

Después de que se eliminó el disolvente mediante evaporación, la masa de reacción bruta se destiló a vacío para proporcionar 46,5 g de 5-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (iso-DFPE) como una fracción de destilación. El residuo de la destilación contiene 86,3 g de DFPE y menos de 1,0 g de iso-DFPE, y se puede hidrolizar directamente para producir el ácido correspondiente.

10

REIVINDICACIONES

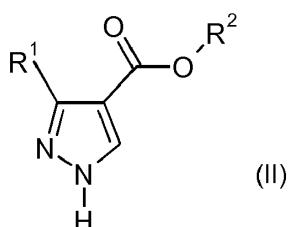
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I:



en la que R¹ es haloalquilo de C₁-C₄;

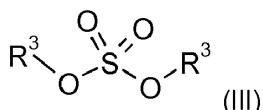
5 R² es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y
R³ es metilo o etilo;

en el que el compuesto de fórmula II:



en la que R¹ y R² son como se definen para el compuesto de fórmula I;

10 se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III:



en la que R³ es como se define para el compuesto de fórmula I;

en el que la reacción se lleva a cabo en un sistema de disolventes bifásico líquido-líquido.

15 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el sistema de disolventes bifásico comprende agua y un disolvente orgánico inmiscible con agua.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

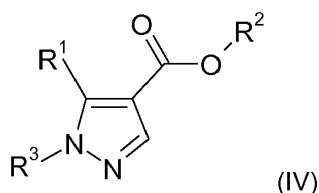
4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que el catalizador de transferencia de fase es una sal de fosfonio cuaternario o una sal de amonio cuaternario.

20 5. Un procedimiento según la reivindicación 3 o reivindicación 4, en el que el catalizador de transferencia de fase se selecciona de 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano (DABCO), cloruro de tetrametilamonio (TMAC), cloruro de tricaprililmetilamonio (Aliquat 336®), cloruro de tetrabutilamonio (TBAC), bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) y cloruro de trifenilfosfonio (TPPC).

25 6. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula III está presente en una cantidad que es equimolar a un exceso molar de 2 veces con respecto al compuesto de fórmula II.

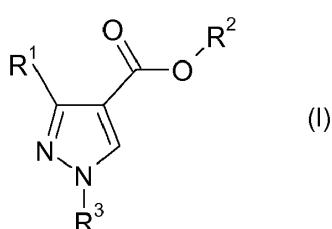
7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.

30 8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el procedimiento comprende la etapa de separar mediante destilación el compuesto de fórmula I de cualquier compuesto de fórmula IV:



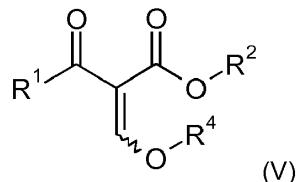
en la que R¹, R² y R³ son como se definen para el compuesto de fórmula I en la reivindicación 1; que se ha formado en el procedimiento según la reivindicación 1.

9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R² es alquilo de C₁-C₆.
- 5 10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R¹ es difluorometilo.
11. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el procedimiento es para la alquilación regioselectiva de un compuesto de fórmula II.
12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I:

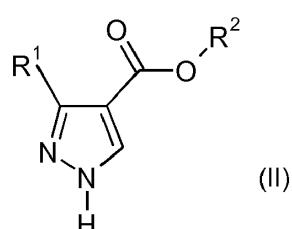


- 10 en la que R¹ es haloalquilo de C₁-C₄;
- R² es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y
- R³ es metilo o etilo;
- que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V:



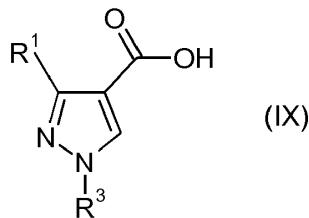
- 15 en la que R¹ y R² son como se definen para el compuesto de fórmula I, y R⁴ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;
- con hidrazina en presencia de agua y un disolvente orgánico inmiscible con agua, para formar un compuesto de fórmula II:



- 20 en la que R¹ y R² son como se definen para el compuesto de fórmula I; y
- b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula II y el compuesto de fórmula III se hacen reaccionar in situ para producir el compuesto de fórmula I, y en el que "in situ" significa que el compuesto de fórmula II no se aísla de la mezcla de reacción bruta antes de la reacción con el compuesto de fórmula III;

en el que la etapa b) se lleva a cabo en un sistema de disolventes bifásico líquido-líquido.

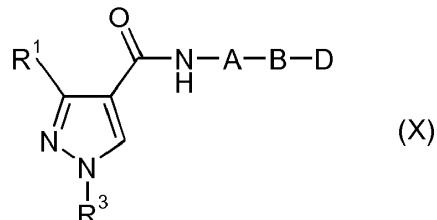
13. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula IX:



en la que R¹ es haloalquilo de C₁-C₄ y R³ es metilo o etilo;

- 5 que comprende hidrolizar un compuesto de fórmula I, preparado según un método como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula X:



en la que R¹ es haloalquilo de C₁-C₄;

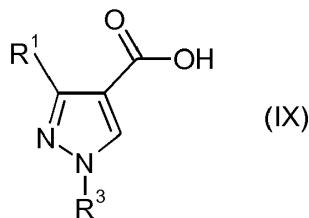
- 10 R³ es metilo o etilo;

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

B es un enlace directo, ciclopropileno, un anillo de biciclo[2.2.1]heptano o biciclo[2.2.1]hepteno fusionado,

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

que comprende proporcionar un compuesto de fórmula IX:



en la que R¹ es haloalquilo de C₁-C₄ y R³ es metilo o etilo;

- 20 según el procedimiento como se define en la reivindicación 13; y

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



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

- 25 15. Un procedimiento según la reivindicación 14, en el que el compuesto de fórmula X es un compuesto de fórmula XII (Isopyrazam), un compuesto de fórmula XIII (Sedaxane), un compuesto de fórmula XIV, un compuesto de fórmula XV (Penthiopyrad), un compuesto de fórmula XVI (Bixafen), un compuesto de fórmula XVII (Fluxapyroxad), un compuesto de fórmula XVIII, o un compuesto de fórmula XIX:

