



**República Federativa do Brasil**  
Ministério da Indústria, Comércio Exterior  
e Serviços  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0909655-8 B1**

**(22) Data do Depósito: 26/02/2009**

**(45) Data de Concessão: 05/06/2018**



---

**(54) Título:** PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO REGIOSELETIVA DE DERIVADOS DE ÁCIDO 1-ALQUIL-3-HALOALQUIL-PIRAZOL-4CARBOXÍLICO

**(51) Int.Cl.:** C07D 231/14

**(30) Prioridade Unionista:** 10/03/2008 EP 08 152532.1

**(73) Titular(es):** BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

**(72) Inventor(es):** SERGII PAZENOK; NORBERT LUI; ARND NEEFF

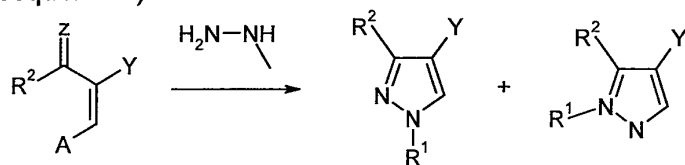
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO REGIOSELETIVA DE DERIVADOS DE ÁCIDO 1-ALQUIL-3-HALOALQUIL-PIRAZOL-4-CARBOXÍLICO".

A presente invenção refere-se a um processo para a síntese regioseletiva de derivados de ácido 1-alkil-3-haloalkil-pirazol-4-carboxílico por ciclização de derivados de ácido acrílico 2,3-dissubstituído com hidrazinas na presença de compostos de carbonila.

Ésteres de ácido 2-di-haloacil-3-dialquilaminoacrílicos da fórmula II ( $Y=COOAlk$ ,  $Z=O$ ) são intermediários úteis para a preparação de derivados de ácido pirazolilcarboxílico di-halometil-substituído que podem ser usados como precursores de compostos com ação fungicida (conforme documento de patente WO 03/070705).

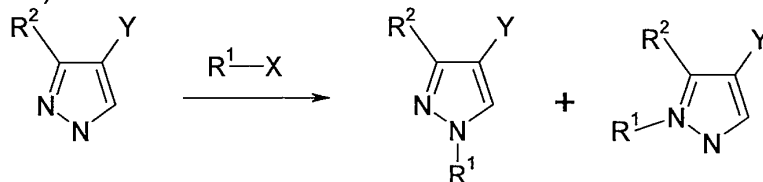
Derivados de ácido pirazolcarboxílico são usualmente preparados mediante reação de derivados que apresentam dois grupos de partida (Z e A) com hidrazinas.

A reação com as monoalkil-hidrazinas resulta principalmente em 1-alkilpirazóis. Porém, a ciclização é frequentemente não regioseletiva. Conseqüentemente, dependendo do substrato e das condições de reação, os 5-alkilpirazóis indesejados são formados em quantidades entre 10 e 80% (vide esquema 1).



Esquema 1

A síntese de derivados de ácido 1-alkilpirazolcarboxílicos por alquilação de derivados de pirazol não substituídos na posição 1 frequentemente também transcorre com formação de ambos os regioisômeros (vide esquema 2).



## Esquema 2

Uma rota alternativa de preparação de ácidos fluoro-haloalquilpirazolcarboxílicos é a ciclização de, por exemplo, 4,4-dicloro-2-[(dimetilamino)metilideno]-3-oxobutanoato com alquil-hidrazinas seguida por uma troca de halogênio.

O documento de patente WO 2005/042468 descreve um processo para a preparação de ésteres de ácido 2-di-haloacil-3-aminoacrílico mediante reação de haletos de ácido com ésteres de ácido dialquilaminoacrílico, seguida por sua ciclização com alquil-hidrazinas.

O pedido de patente europeu Nº 07117232.4, até então não publicado, descreve um processo de preparação de ésteres ácido 2-di-haloacil-3-aminoacrílico livres de HCl mediante reação de fluoretos de ácido com derivados de ácido dialquilaminoacrílico. O processo pode ser realizado na ausência de uma base, o que possibilita dispensar a remoção de sais de haleto.

O documento de patente WO 2008/022777 descreve um processo para a preparação de derivados de ácido 3-di-halometilpirazol-4-carboxílico mediante reação de  $\alpha,\alpha$ -fluoroaminas na presença de ácidos de Lewis com derivados de ácido acrílico, seguida por sua reação com alquil-hidrazinas.

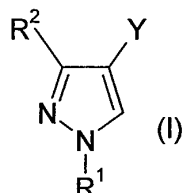
O documento de patente WO 2006/090778 descreve um processo para a preparação de ésteres de ácido 1-metil-3-difluorometilpirazol-carboxílico por ciclização de 2-alcoximetilenofluoroacilacetato com metil-hidrazina na presença de água e uma base. A reação foi realizada na presença de NaOH ou KOH embora sob essas condições fortemente alcalinas exista também hidrólise parcial do grupo COOEt do anel pirazol.

Porém, os processos acima descritos apresentam a desvantagem de a ciclização, mesmo a baixas temperaturas, ser feita somente com regioseletividade insatisfatória.

Em vista do estado da técnica descrito acima, é um objetivo da presente invenção disponibilizar um processo que não apresenta as desvantagens acima mencionadas, provendo assim acesso regioseletivo a deri-

vados de ácido 1-alkil-3-haloalkilpirazol-4-carboxílico.

O objetivo acima descrito foi obtido através de um processo para preparação de derivados de ácido 1-alkil-3-haloalkilpirazol-4-carboxílico da fórmula (I)



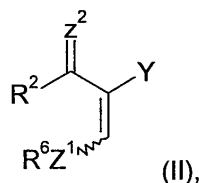
5 em que

$R^1$  é selecionado do grupo consistindo em grupos  $C_{1-12}$ -alquila,  $C_{3-8}$ -cicloalquila,  $C_{2-12}$ -alquenila,  $C_{2-12}$ -alquinila,  $C_{6-8}$ -arila,  $C_{7-19}$ -arilalquila e  $C_{7-19}$ -alquilarila, cada um deles podendo ser substituído por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo em  $-R'$ ,  $-X$ ,  $-OR'$ ,  $-SR'$ ,  $-NR'_2$ ,  $-SiR'_3$ ,  $-COOR'$ ,  $-(C=O)R'$ ,  $-CN$  e  $-CONR'_2$ , onde  $R'$  é hidrogênio ou um grupo  $C_{1-12}$ -alquila;

$R^2$  é selecionado de grupos  $C_1$ - $C_4$ -alquila que podem ser substituídos por um, dois ou três átomos de halogênio selecionados do grupo consistindo em F, Cl e Br ou por um grupo  $CF_3$ ;

15  $Y$  é selecionado do grupo consistindo em  $(C=O)OR^3$ ,  $CN$  e  $(C=O)NR^4R^5$ , onde  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  independentemente entre si são selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, grupos  $C_{1-12}$ -alquila,  $C_{3-8}$ -cicloalquila,  $C_{2-12}$ -alquenila,  $C_{2-12}$ -alquinila,  $C_{6-8}$ -arila,  $C_{7-19}$ -arilalquila e  $C_{7-19}$ -alquilarila, cada qual podendo ser substituído por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo em  $-R'$ ,  $-X$ ,  $-OR'$ ,  $-SR'$ ,  $-NR'_2$ ,  $-SiR'_3$ ,  $-COOR'$ ,  $-(C=O)R'$ ,  $-CN$  e  $-CONR'_2$ , onde  $R'$  é hidrogênio ou um grupo  $C_{1-12}$ -alquila; ou onde  $R^4$  e  $R^5$  juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, podem formar um anel de 5 ou 6 membros;

25 compreendendo a reação de um derivado de um derivado de ácido acrílico 2-acilado da fórmula (II),

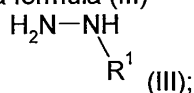


em que

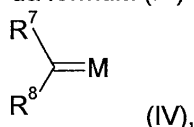
Z<sup>1</sup> e Z<sup>2</sup> independentemente entre si são selecionados do grupo consistindo em O e S,

- R<sup>6</sup> é selecionado do grupo consistindo em grupos C<sub>1-12</sub>-alquila, C<sub>3-8</sub>-cicloalquila, C<sub>2-12</sub>-alquenila, C<sub>2-12</sub>-alquinila, C<sub>6-8</sub>-arila, C<sub>7-19</sub>-arilalquila e C<sub>7-19</sub>-alquilarila, cada qual podendo ser substituído por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo em -R', -X, -OR', -SR', -NR'<sub>2</sub>, -SiR'<sub>3</sub>, -COOR', -(C=O)R', -CN e -CONR'<sub>2</sub>, onde R' é hidrogênio ou um grupo C<sub>1-12</sub>-alquila;

- 10 com uma N-alquil-hidrazina da fórmula (III)



na presença de um composto da fórmula (IV)



em que

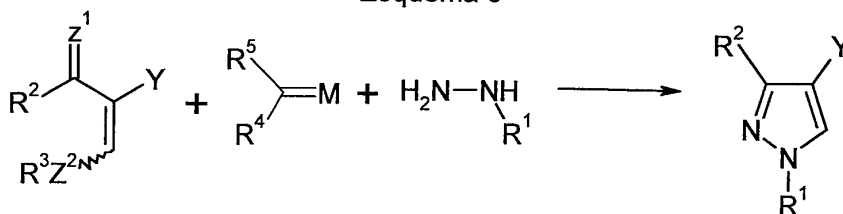
- R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> independentemente entre si são selecionados do grupo consistindo em H, grupos C<sub>1-12</sub>-alquila, C<sub>3-8</sub>-cicloalquila, C<sub>2-12</sub>-alquenila, C<sub>2-12</sub>-alquinila, C<sub>6-8</sub>-arila, C<sub>7-19</sub>-arilalquila e C<sub>7-19</sub>-alquilarila, cada qual podendo ser substituído por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo em -R', -X, -OR', -SR', -NR'<sub>2</sub>, -SiR'<sub>3</sub>, -COOR', -(C=O)R', -CN e -CONR'<sub>2</sub>, onde R' é hidrogênio ou um grupo C<sub>1-12</sub>-alquila; e

- M é selecionado do grupo consistindo em O, S, Se, NH, NR' e OR', onde R' apresenta os significados acima definidos.

Surpreendentemente, sob as condições de acordo com a invenção, os derivados de ácido 1-alkil-3-haloalquilpirazol-4-carboxílico da fórmula (I) podem ser preparados com bons rendimentos, regioseletividades e com alto grau de pureza, sendo que o processo de acordo com a invenção,

representado no esquema 3, sana assim as desvantagens mencionadas acima dos processos de preparação descritos no estado da técnica.

Esquema 3



### Definições Gerais

5 No contexto da presente invenção, o termo halogênio (X) compreende, a menos que esteja diferentemente definido, elementos selecionados do grupo consistindo em flúor, cloro, bromo e iodo, onde flúor, cloro e bromo são preferivelmente usados e flúor e cloro são especialmente preferivelmente usados.

10 Grupos opcionalmente substituídos podem ser mono ou polissubstituídos, sendo que no caso da polissubstituição os substituintes podem ser idênticos ou diferentes.

Grupos alquila substituídos por um ou mais átomos de halogênio (-X) são, por exemplo, selecionados do grupo consistindo em trifluorometila (CF<sub>3</sub>), difluorometila (CHF<sub>2</sub>), CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, ClCH<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>CCl<sub>2</sub>.

15

No contexto da presente invenção, a menos que esteja diferentemente definido, grupos alquila são grupos hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificados que podem apresentar opcionalmente um, dois ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em O, N, P e S. Além disso, os grupos alquila, de acordo com a invenção, podem ser opcionalmente substituídos por outros grupos selecionados do grupo consistindo em -R', halogênio (-X), grupos alcóxi (-OR'), tioéter ou mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), silila (-SiR'<sub>3</sub>), carboxila (-COOR'), ciano (-CN), acila (-(C=O)R') e amida (-CONR'<sub>2</sub>), sendo que R' é hidrogênio ou um grupo C<sub>1-12</sub>-alquila, preferivelmente um grupo C<sub>2-10</sub>-alquila, particularmente preferivelmente um grupo C<sub>3-8</sub>-alquila, que pode apresentar um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O, P e S.

20

25

No contexto da presente invenção, grupos cicloalquila são, a

menos de que esteja diferentemente definido, grupos hidrocarboneto saturados monocíclicos que apresentam 3 a 8 membros de anel de carbono, que podem apresentar opcionalmente um, dois ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em O, N, P e S. Além disso, os grupos cicloalquila de acordo com a invenção podem ser opcionalmente substituídos por outros grupos do grupo consistindo em -R', halogênio (-X), grupos alcóxi (-OR'), tioéter ou mercapto (-SR'), amino- (-NR'<sub>2</sub>), silila (-SiR'<sub>3</sub>), carboxila (-COOR'), ciano (-CN), acila -(C=O)R' e amida (-CONR'<sub>2</sub>), onde R' é hidrogênio ou um grupo C<sub>1-12</sub>-alquila, preferivelmente um grupo C<sub>2-10</sub>-alquila, particularmente preferivelmente um grupo C<sub>3-8</sub>-alquila, que pode conter um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O, P e S.

Especificamente, esta definição compreende, por exemplo, os significados ciclopentila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila.

A definição C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-alquila compreende a faixa mais ampla aqui definida para um grupo alquila. Especificamente, esta definição compreende, por exemplo, os significados metila, etila, n-, isopropila, n-, iso-, sec- e t-butila, n-pentila, n-hexila, 1,3-dimetilbutila, 3,3-dimetilbutila, n-heptila, n-nonila, n-decila, n-undecila, n-dodecila.

No contexto da presente invenção, grupos alquenila são, a menos que diferentemente definido, grupos hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificados que contém pelo menos uma insaturação única (ligação dupla) e pode opcionalmente apresentar uma, duas ou mais insaturações únicas ou duplas ou um, dois ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em O, N, P e S. Além disso, os grupos alquenila de acordo com a invenção podem opcionalmente ser substituídos por outros grupos selecionados do grupo consistindo em -R', halogênio (-X), grupos alcóxi (-OR'), tioéter ou mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), silila (-SiR'<sub>3</sub>), carboxila (-COOR'), ciano (-CN), acila -(C=O)R' e amida (-CONR'<sub>2</sub>), onde R' é hidrogênio ou um grupo C<sub>1-12</sub>-alquila, preferivelmente um grupo C<sub>2-10</sub>-alquila, particularmente preferivelmente um grupo C<sub>3-8</sub>-alquila, que pode conter um ou mais heteroátomos selecionados a partir de do grupo consistindo em N, O, P e S.

A definição C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-alquenila compreende a faixa mais ampla

definida aqui para um grupo alquenila. Especificamente, esta definição compreende, por exemplo, os significados vinila; alila (2-propenila), isopropenila (1-metiletênica); but-1-enila (crotila), but-2-enila, but-3-enila; hex-1-enila, hex-2-enila, hex-3-enila, hex-4-enila, hex-5-enila; hept-1-enila, hept-2-enila, hept-3-enila, hept-4-enila, hept-5-enila, hept-6-enila; oct-1-enila, oct-2-enila, oct-3-enila, oct-4-enila, oct-5-enila, oct-6-enila, oct-7-enila; non-1-enila, non-2-enila, non-3-enila, non-4-enila, non-5-enila, non-6-enila, non-7-enila, non-8-enila; dec-1-enila, dec-2-enila, dec-3-enila, dec-4-enila, dec-5-enila, dec-6-enila, dec-7-enila, dec-8-enila, dec-9-enila; undec-1-enila, undec-2-enila, undec-3-enila, undec-4-enila, undec-5-enila, undec-6-enila, undec-7-enila, undec-8-enila, undec-9-enila, undec-10-enila; dodec-1-enila, dodec-2-enila, dodec-3-enila, dodec-4-enila, dodec-5-enila, dodec-6-enila, dodec-7-enila, dodec-8-enila, dodec-9-enila, dodec-10-enila, dodec-11-enila; buta-1,3-dienila, penta-1,3-dienila.

No contexto da presente invenção, grupos cicloalquenila são, a menos que diferentemente definidos, grupos hidrocarboneto não aromáticos monocíclicos, que apresentam de 3 a 8 membros de anel de carbono e pelo menos uma ligação dupla, grupos estes que podem conter opcionalmente um, dois ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em O, N, P e S. Além disso, os grupos cicloalquenila de acordo com a invenção, podem ser opcionalmente substituídos por outros grupos selecionados do grupo consistindo em -R', halogênio (-X), grupos alcóxi (-OR'), tioéter ou mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), silila (-SiR'<sub>3</sub>), carboxila (-COOR'), ciano (-CN), acila (-(C=O)R') e amida (-CONR'<sub>2</sub>), sendo que R' é hidrogênio ou um grupo C<sub>1-12</sub>-alquila, preferivelmente um grupo C<sub>2-10</sub>-alquila, particularmente preferivelmente um grupo C<sub>3-8</sub>-alquila, que pode conter um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O, P e S.

Especificamente, esta definição compreende, por exemplo, os significados ciclopenten-1-ila, ciclo-hexen-1-ila, ciclo-hepta-1,3-dien-1-ila.

No contexto da presente invenção, grupos alquinila são, a menos que diferentemente definido, grupos hidrocarboneto de cadeia linear, ramificados ou cíclicos que contém pelo menos uma insaturação dupla (liga-

ção tripla) e podem conter opcionalmente uma, duas ou mais insaturações únicas ou duplas ou um, dois ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em O, N, P e S. Além disso, os grupos alquinila de acordo com a invenção podem opcionalmente ser substituídos por outros grupos selecionados do grupo consistindo em -R', halogênio (-X), grupos alcóxi (-OR'), tioéter ou mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), silila (-SiR'<sub>3</sub>), carboxila (-COOR'), ciano (-CN), acila (-C(=O)R') e amida (-CONR'<sub>2</sub>), onde R' é hidrogênio ou um grupo C<sub>1-12</sub>-alquila de cadeia linear, ramificado ou cíclico que pode conter um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O, P e S.

10 A definição C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>-alquinila compreende a faixa mais ampla neste caso para um grupo alquinila. Especificamente, esta definição compreende, por exemplo, os significados etinila (acetilenila); prop-1-inila e prop-2-inila.

No contexto da presente invenção, grupos arila, a menos que  
15 diferentemente definido, são grupos hidrocarboneto aromáticos que podem conter um, dois ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em O, N, P e S e que podem ser opcionalmente substituídos por outros grupos selecionados do grupo consistindo em -R', halogênio (-X), grupos alcóxi (-OR'), tioéter ou mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), silila (-SiR'<sub>3</sub>), carboxila (-COOR'), ciano (-CN), acila (-C(=O)R') e amida (-CONR'<sub>2</sub>), sendo que R' é hidrogênio ou um grupo C<sub>1-12</sub>-alquila, preferivelmente um grupo C<sub>2-10</sub>-alquila, particularmente preferivelmente um grupo C<sub>3-8</sub>-alquila, que pode conter um ou mais heteroátomos, selecionados do grupo consistindo em N, O, P e S.

A definição C<sub>5-18</sub>-arila compreende a faixa mais ampla neste caso para grupos arila, que apresentam 5 a 18 átomos de esqueleto, sendo que os átomos de carbono podem ser substituídos por heteroátomos. Especificamente, esta definição compreende, por exemplo, os significados ciclo-pentadienila, fenila, ciclo-heptatrienila, ciclo-octatetraenila, naftila e antracena-  
25 nila; 2-furila, 3-furila, 2-tienila, 3-tienila, 2-pirrolila, 3-pirrolila, 3-isoxazolila, 4-isoxazolila, 5-isoxazolila, 3-isotiazolila, 4-isotiazolila, 5-isotiazolila, 3-pirazolila, 4-pirazolila, 5-pirazolila, 2-oxazolila, 4-oxazolila, 5-oxazolila, 2-tiazolila, 4-tiazolila, 5-tiazolila, 2-imidazolila, 4-imidazolila, 1,2,4-oxadiazol-  
30

3-ila, 1,2,4-oxadiazol-5-ila, 1,2,4-tiadiazol-3-ila, 1,2,4-tiadiazol-5-ila, 1,2,4-triazol-3-ila, 1,3,4-oxadiazol-2-ila, 1,3,4-tiadiazol-2-ila e 1,3,4-triazol-2-ila; 1-pirrolila, 1-pirazolila, 1,2,4-triazol-1-ila, 1-imidazolila, 1,2,3-triazol-1-ila, 1,3,4-triazol-1-ila; 3-piridazinila, 4-piridazinila, 2-pirimidinila, 4-pirimidinila, 5-pirimidinila, 2-pirazinila, 1,3,5-triazin-2-ila e 1,2,4-triazin-3-ila.

No contexto da presente invenção, grupos arilalquila (grupos aralquila) são, a menos que diferentemente definidos, grupos alquila que são substituídos por grupos arila, que podem apresentar uma cadeia  $C_{1-8}$ -alquileno e que podem ser substituídos no esqueleto arila ou na cadeia de alquileno por um ou mais hetero-átomos do grupo consistindo em O, N, P e S e opcionalmente por outros grupos selecionados do grupo consistindo em -R', halogênio, (-X), grupos alcóxi (-OR'), tioéter ou mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), silila (-SiR'<sub>3</sub>), carboxila (-COOR'), ciano (-CN), acila (-C(=O)R') e amida (-CONR'<sub>2</sub>), sendo que R' é hidrogênio ou um grupo  $C_{1-12}$ -alquila, preferivelmente um grupo  $C_{2-10}$ -alquila, particularmente preferivelmente um grupo  $C_{3-8}$ -alquila, que pode conter um ou mais heteroátomos selecionados do grupo consistindo em N, O, P e S.

A definição grupo  $C_{7-19}$ -aralquila compreende a faixa mais ampla definida neste caso para um grupo arilalquila que apresenta um total de 7 a 19 átomos no esqueleto e a cadeia de alquileno. Especificamente, esta definição compreende, por exemplo, os significados benzila e feniletila.

No contexto da presente invenção, grupos alquilarila (grupos alcarila) são, a menos que diferentemente definidos, grupos arila que são substituídos por grupos alquila, que podem apresentar uma cadeia de  $C_{1-8}$ -alquileno e que podem ser substituídos no esqueleto arila ou na cadeia de alquileno por um ou mais heteroátomos selecionados dos grupos consistindo em O, N, P e S e opcionalmente por outros grupos selecionados do grupo consistindo em -R', halogênio (-X), grupos alcóxi (-OR'), tioéter ou mercapto (-SR'), amino (-NR'<sub>2</sub>), silila (-SiR'<sub>3</sub>), carboxila (-COOR'), ciano (-CN), acila (-C(=O)R') e amida (-CONR'<sub>2</sub>), sendo que R' é hidrogênio ou um grupo  $C_{1-12}$ -alquila, preferivelmente um grupo  $C_{2-10}$ -alquila, particularmente preferivelmente um grupo  $C_{3-8}$ -alquila, que pode conter um ou mais heteroátomos se-

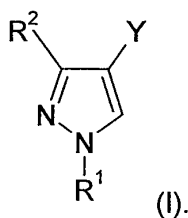
lecionados do grupo consistindo em N, O, P e S.

A definição de grupo C<sub>7-19</sub>-alquilarila compreende a faixa mais ampla definida neste caso, para um grupo alquilarila que apresenta um total de 7 a 19 átomos no esqueleto e na cadeia de alqueno. Especificamente, a definição compreende, por exemplo, os significados toli-, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- ou 3,5-dimetilfenila.

Os grupos alquila, alquenila, alquinila, arila, alcarila e aralquila podem, além disso, conter um ou mais heteroátomos que - a menos diferentemente definido - são selecionados do grupo consistindo em N, O, P e S. Neste caso, os heteroátomos substituem os átomos de carbono especificados.

Se apropriado, os compostos, de acordo com a invenção, podem estar presentes como misturas de várias formas isoméricas possíveis, particularmente de estereoisômeros, tais como, por exemplo, E e Z, isômeros treo e eritro assim como isômeros ópticos -, e opcionalmente, também de tautômeros. O que é descrito e reivindicado são tanto o isômero E como o isômero Z, e também os isômeros treo e eritro e os isômeros ópticos, quaisquer misturas desses isômeros, e também as possíveis formas tautoméricas.

Os derivados de ácido 1-alkil-3-haloalquilpirazol-4-carboxílico que podem ser obtidos pelo processo de acordo com a invenção são compostos da fórmula (I)



De acordo com a invenção, os radicais na fórmula (I) apresentam os significados abaixo:

R<sup>1</sup> é selecionado do grupo consistindo em grupos C<sub>1-12</sub>-alquila, C<sub>3-8</sub>-cicloalquila, C<sub>2-12</sub>-alquenila, C<sub>2-12</sub>-alquinila, C<sub>6-8</sub>-arila, C<sub>7-19</sub>-arilalquila e C<sub>7-19</sub>-alquilarila groups, cada um deles podendo ser substituído por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo em -R', -X, -OR', -SR', -NR'<sub>2</sub>, -SiR'<sub>3</sub>, -COOR', -(C=O)R', -CN e -CONR'<sub>2</sub>, sendo que R' é hidrogênio ou um

grupo C<sub>1-12</sub>-alquila;

R<sup>2</sup> é selecionado de grupos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquila que podem ser substituídos por um, dois ou três átomos de halogênio selecionados do grupo consistindo em F, Cl e Br ou por um grupo CF<sub>3</sub>;

- 5 Y é selecionado do grupo consistindo em (C=O)OR<sup>3</sup>, CN e (C=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, sendo que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> independentemente entre si são selecionados do grupo consistindo em grupos C<sub>1-12</sub>-alquila, C<sub>3-8</sub>-cicloalquila, C<sub>2-12</sub>-alquenila, C<sub>2-12</sub>-alquinila, C<sub>6-8</sub>-arila, C<sub>7-19</sub>-arilalquila e C<sub>7-19</sub>-alquilarila, cada um deles podendo ser substituído por um ou mais grupos selecionados do grupo consistindo em -R', -X, -OR', -SR', -NR'<sub>2</sub>, -SiR'<sub>3</sub>, -COOR', -(C=O)R', -CN e -CONR'<sub>2</sub>, sendo que R' é hidrogênio ou um grupo C<sub>1-12</sub>-alquila; 10 ou sendo que R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, podem formar um anel de 5 ou 6 membros.

- Em uma concretização preferida da presente invenção, os radicais na fórmula (I) apresentam os significados abaixo: 15

R<sup>1</sup> é selecionado do grupo consistindo em metila, etila, n-propila e isopropila,

- R<sup>2</sup> é selecionado do grupo consistindo em clorometila, bromometila, diclorometila, triclorometila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, cloro- 20 fluorometila, diclorofluorometila, clorodifluorometila, 1-cloroetila, 1-bromoetila, 1-fluoroetila, 2-fluoroetila, 2,2-difluoroetila, 2,2,2-trifluoroetila, 2-cloro-2-fluoroetila, 2-cloro-2-difluoroetila, 2,2-dicloro-2-fluoroetila, 2,2,2-tricloroetila, pentafluoroetila e 1,1,1-trifluoroprop-2-ila; 1,2,2,2-tetrafluoroetila, Y é selecionado do grupo consistindo em (C=O)OR<sup>3</sup>, CN e (C=O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, 25 sendo que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> independentemente entre si são selecionados do grupo consistindo em metila, etila, n-propila e isopropila.

Em uma concretização particularmente preferida da presente invenção, os radicais na fórmula (I) apresentam os significados abaixo:

- R<sup>1</sup> representa metila, 30 R<sup>2</sup> é selecionado do grupo consistindo em trifluorometila e difluorometila, Y é selecionado do grupo consistindo em (C=O)OR<sup>3</sup>, sendo que

R<sup>3</sup> representa metila ou etila.

O processo, de acordo com a invenção, é preferivelmente realizado em uma faixa de temperatura de -20°C a +150°C, particularmente preferivelmente sob temperaturas de -10°C a +70°C.

5 O processo de acordo com a invenção é geralmente realizado sob pressão atmosférica. Porém, alternativamente, também é possível operar sob pressão reduzida para remover as dialquilaminas altamente voláteis.

O tempo de reação não é crítico e pode, dependendo do lote e da temperatura, ser escolhido a partir de uma faixa entre poucos minutos até  
10 um número de horas.

No caso da realização do processo de acordo com a invenção, 1 mol do derivado de ácido acrílico da fórmula (II) é reagido com 0,5 mol a 3 mols, preferivelmente de 0,5 mol a 1,5 mol, particularmente preferivelmente com uma quantidade equimolar, da hidrazina da fórmula (III) e com  
15 0,5 mol a 50 mols, preferivelmente de 0,5 mol a 20 mols, particularmente preferivelmente com 1 a 2 mols do composto da fórmula (IV).

Preferivelmente, a hidrazina da fórmula (III), dissolvida no solvente, é inicialmente colocada junto com o composto da fórmula (IV), e o derivado de ácido acrílico da fórmula (II) é adicionado. Porém, também é  
20 possível inverter a ordem. Idealmente, a reação é realizada diretamente em um excesso do composto da formula (IV), por exemplo, em acetona ou pinalcolona. Antes do isolamento do produto, o ácido é adicionado à mistura de reação. Ácidos adequados são selecionados do grupo consistindo em HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>COOH, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, CH<sub>3</sub>COOH; sendo particularmente preferido  
25 HCl e H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

No contexto da presente invenção, é preferivelmente usado derivados de ácido acrílico 2-acilados da fórmula (II) selecionados do grupo consistindo em etil-(2-etoximetileno)-4,4-difluorometilacetoacetato, etil-(2-etoximetileno)-4,4,4-trifluorometilacetoacetato, etil-(2-etoximetileno)-4,4,4-  
30 trifluorometilacetoneitrila.

No contexto da presente, as monoalquil-hidrazinas da fórmula (III) são preferivelmente selecionadas do grupo consistindo em monometil-

hidrazina, monoetilhidrazina, monopropilhidrazina e fenilhidrazina.

No contexto da presente invenção, os compostos da formula (IV) são preferivelmente compostos de carbonila; particularmente preferivelmente, eles são selecionados do grupo consistindo em acetona, pinacolona, benzaldeído, benzofenona, ciclo-hexanona, metiletilcetona; sendo muito particularmente preferida acetona, pinacolona e benzaldeído.

Uma outra vantagem do processo, de acordo com a invenção, é o fato de para preparar os pirazóis da formula 1, poderem ser empregadas soluções de metil-hidrazina aquosas e não necessariamente a metil-hidrazina concentrada, explosiva, empregada como combustível de foguete.

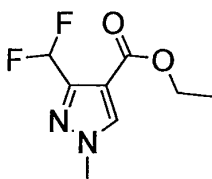
A reação pode ser realizada na ausência de um solvent ou em um solvente. A reação é preferivelmente realizada em um solvent. Solventes adequados são, por exemplo, selecionados do grupo consistindo em hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos, tais como, por exemplo, água, alcoóis (metanol, etanol, isopropanol), n-hexano, benzeno ou tolueno, que podem ser substituídos por átomos de fluor ou de cloro, tais como cloreto de metileno, dicloroetano, fluorobenzeno, clorobenzeno ou diclorobenzeno; éteres, tais como, por exemplo, dietil eter, difenil eter, metil ter-butyl eter, isopropil etil eter, dioxano, diglim, dimetilglicol, dimetoxietano (DME) ou THF; nitrilas, tais como metilnitrila, butilnitrila ou fenilnitrila; amidas, tais como dimetilformamida (DMF) ou N-metilpirrolidona (NMP), ou misturas de tais solventes, com acetonitrila, diclorometano, THF, DME e acetato de etila, acetona, água, sendo particularmente preferido etanol.

Após a reação ter terminado, por exemplo, os solventes são removidos e o produto é isolado mediante filtração ou inicialmente extraídos com água, a fase orgânica é separada e o solvente é removido por destilação.

O processo, de acordo com a invenção, é ilustrado detalhadamente pelos exemplos abaixo. Porém, os exemplos não devem ser interpretados como com caráter limitador.

#### Preparação dos Exemplos

Exemplo 1: 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etila



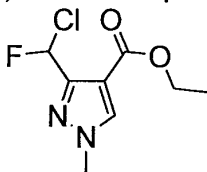
100 ml de acetona e 12 g de metil-hidrazina foram misturados sob 10°C e a mistura agitada durante 1 hora sob temperatura ambiente.

5.8 g (25 mmol) de 2-(etoximetilideno)-4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etila foram adicionados e a mistura foi agitada sob temperatura ambiente durante 3 horas, e 1 ml de HCl a 10% foram então adicionados. GC mostrou apenas um isômero. A mistura foi concentrada e o produto foi lavado com água fria. Rendimento 48,3 g (94%).

$^{19}\text{F}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -117,2$  (d) ppm,

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1,35$  (t, 3H); 3,96 (s, 3H); 4,31 (kw, 2H); 7,10 (t, 1H), 8,15 (s, 1H) ppm.

Exemplo 2: 3-(clorofluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etila

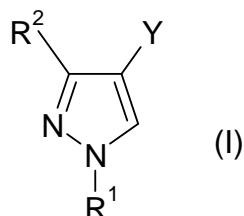


Diferentemente do exemplo 1, foi utilizado 2-(etoximetilideno)-4-cloro-4,4-difluoro-3-oxobutanoato.

$^{19}\text{F}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -133,8$  (d,  $J = 47,5$ ) ppm.

## REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação de derivados de ácido 1-alkil-3-haloalkilpirazol-4-carboxílico da fórmula (I)



5 na qual

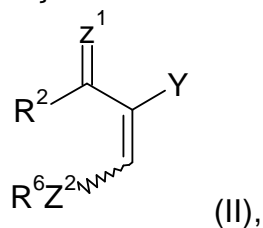
R<sup>1</sup> é selecionado do grupo consistindo em grupos C<sub>1-6</sub>-alquila, C<sub>2-6</sub>-alquenila, C<sub>2-6</sub>-alquinila;

R<sup>2</sup> é selecionado de grupos C<sub>1-4</sub>-alquila, que podem ser substituídos por um, dois ou três átomos de F, Cl, Br ou CF<sub>3</sub>;

10 Y é selecionado do grupo consistindo em (C=O)OR<sup>3</sup>, sendo que

R<sup>3</sup> é selecionado do grupo consistindo em grupos C<sub>1-6</sub>-alquila, C<sub>2-6</sub>-alquenila, C<sub>2-6</sub>-alquinila;

15 o referido processo sendo caracterizado pelo fato de que compreende a reação de um derivado de ácido acrílico 2-acilado da fórmula (II),



na qual

Z<sup>1</sup> e Z<sup>2</sup>, independentemente entre si, são selecionados do grupo consistindo em O e S;

20 R<sup>6</sup> é selecionado do grupo consistindo em grupos C<sub>1-12</sub>-alquila, C<sub>3-8</sub>-cicloalquila, C<sub>2-12</sub>-alquenila, C<sub>2-12</sub>-alquinila, C<sub>6-8</sub>-arila, C<sub>7-19</sub>-arilalquila e C<sub>7-19</sub>-alquilarila, podendo cada um deles ser substituído por um ou mais grupos do grupo consistindo em -R', -Hal, -OR', -SR', -NR'<sub>2</sub>, -SiR'<sub>3</sub>, -COOR', -(C=O)R', -CN e -CONR'<sub>2</sub>,

25 sendo que

R' representa hidrogênio ou um grupo C<sub>1-12</sub>-alquila;

R<sup>2</sup> e Y apresentam os significados descritos acima;  
com uma N-alkuil-hidrazina da fórmula (III)



na qual

5 R<sup>1</sup> apresenta o significado descrito acima;

na presença de um composto selecionado do grupo consistindo em acetona, pinacolona, benzaldeído e benzofenona.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o derivado de ácido acrílico 2-acilado, da fórmula (II), é selecionado do grupo consistindo em etil-(2-etoximetileno)-4,4-di-flúor-  
10 metilacetoacetato, etil-(2-etoximetileno)-4,4,4-tri-flúor-metilacetoacetato e etil-(2-etoximetileno)-4,4,4-tri-flúor-metilacetonitrila.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a N-alkuil-hidrazina da fórmula (III) é selecionada do  
15 grupo consistindo em monometil-hidrazina, monoetil-hidrazina e fenil-hidrazina.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que:

20 o derivado de ácido acrílico da fórmula (II) empregado é etil-(2-etoximetileno)-4,4-di-flúor-metilacetoacetato,

a hidrazina da fórmula (III) empregada é metil-hidrazina, e

o composto da fórmula(IV) empregado é acetona.