



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

(11) PI 0908991-8 B1

(22) Data do Depósito: 11/03/2009

(45) Data de Concessão: 22/08/2017



* B R P I 0 9 0 8 9 9 1 B 1 *

(54) Título: MÉTODO PARA PRODUZIR DERIVADO DE ÁCIDO ACILACÉTICO CONTENDO FLÚOR, MÉTODO PARA PRODUZIR DERIVADO DE ÉSTER DE ÁCIDO PIRAZOLCARBOXÍLICO CONTENDO FLÚOR E MÉTODO PARA PRODUZIR DERIVADO DE ÁCIDO PIRAZOLCARBOXÍLICO CONTENDO FLÚOR

(51) Int.Cl.: C07C 227/16; C07C 229/30; C07D 231/14

(30) Prioridade Unionista: 18/03/2008 JP 2008-069937

(73) Titular(es): MITSUI CHEMICALS AGRO, INC.

(72) Inventor(es): HIDEKI UMETANI; TAKESHI KAKIMOTO; YOJI AOKI

MÉTODO PARA PRODUZIR DERIVADO DE ÁCIDO ACILACÉTICO CONTENDO
FLÚOR, MÉTODO PARA PRODUZIR DERIVADO DE ÉSTER DE ÁCIDO
PIRAZOLCARBOXÍLICO CONTENDO FLÚOR E MÉTODO PARA PRODUZIR
DERIVADO DE ÁCIDO PIRAZOLCARBOXÍLICO CONTENDO FLÚOR

5 **Campo técnico**

A presente invenção se relaciona a um método para
produzir um derivado de ácido acilacético contendo flúor,
um método para produzir um derivado de éster de ácido
pirazolcarboxílico contendo flúor e um método para produzir
10 um derivado de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor,
usando o mesmo derivado de ácido acilacético contendo
flúor.

Técnica anterior

Os compostos heterocíclicos nos quais um átomo de
15 flúor foi introduzido são usados em substâncias
farmacêuticas e agroquímicas, pois estes compostos podem
consideravelmente melhorar a atividade fisiológica ou
similar. Por estas razões, várias tecnologias considerando
compostos heterocíclicos contendo flúor estão sendo
20 desenvolvidas. Dentre elas, é conhecido que um derivado de
ácido acilacético contendo flúor representado por 3-(N,N-
dimetil amino)-2-trifluoroacetilacrilato de etila ou
similar pode ser convertido a um derivado de pirazol
contendo flúor que é usado em germicidas
25 agrícolas/hortícolas e similares, e pode servir como
uma produção importante intermediária do composto
heterocíclico contendo flúor.

Como um exemplo representativo de técnicas
convencionais se relacionando ao derivado de ácido
30 acilacético contendo flúor, há um método para produzir um

derivado de ácido acilacético contendo flúor ao reagir um derivado anidrido de ácido alquil carboxílico contendo flúor com um derivado de éster acrílico (por exemplo, veja Literatura de Patente 1).

5 Literatura de Patente 1: Publicação Nacional Japonesa N°. 2005-511782.

Divulgação da Invenção

Problema a ser resolvido pela invenção

No método de produção divulgado na Literatura de Patente 1, (1) um anidrido de ácido alquil carboxílico, tal
10 como um anidrido trifluoroacético, ou (2) um cloreto de ácido, tal como cloreto de trifluoroacetil é mostrado como o derivado de anidrido de ácido alquil carboxílico contendo flúor, e há os seguintes problemas. Em (1), dos dois grupos
15 trifluoroacetil presentes na estrutura do anidrido trifluoroacético, somente um grupo trifluoroacetil é usado na reação. Como resultado, uma preciosa fonte de flúor não é eficazmente usada. Em (2), cloreto de trifluoroacetil é gasoso em temperatura ambiente ou é prontamente decomposto
20 pela reação com água, assim resulta em baixa manipulação.

Por outro lado, ácido trifluoroacético não contém um átomo de flúor não eficazmente usado na estrutura, está líquido em temperatura ambiente, e é estável com relação à umidade. Portanto, se um derivado de ácido acilacético
25 contendo flúor pode ser produzido usando, como um material de partida, um derivado de ácido acilacético contendo flúor com ácido trifluoroacético como um exemplo proeminente, no lugar do anidrido de ácido alquil carboxílico contendo flúor descrito na Literatura de Patente 1, é possível
30 superar os problemas acima mencionados.

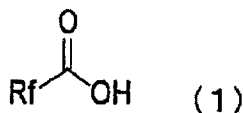
A presente invenção é pretendida fornecer um método para produzir um derivado de ácido acilacético contendo flúor usando um derivado de ácido alquil carboxílico contendo flúor, e um método para produzir um derivado de éster de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor e um método para produzir um derivado de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor usando o derivado de ácido acilacético contendo flúor, que são convenientes e permitem a produção de escala industrial.

10 **Meios para resolver os problemas**

Como resultado de pesquisa extensiva a fim de resolver os problemas descritos acima, foi descoberto que um derivado de ácido acilacético contendo flúor foi preparado ao adicionar um agente halogenante a uma mistura contendo um derivado de ácido alquil carboxílico contendo flúor e um derivado de éster acrílico, na presença de uma base. Além disso, o derivado de ácido acilacético contendo flúor resultante pode ser convertido em um derivado de pirazol contendo flúor por ciclização com um derivado de alquil hidrazina, seguida por hidrólise. A presente invenção foi completada baseada nestas descobertas.

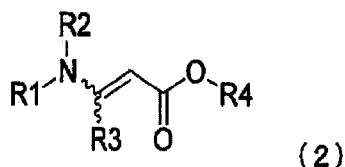
Isto é, a invenção é como mostrada abaixo.

1. Um método para produzir um derivado de ácido acilacético contendo flúor representado pela seguinte fórmula (3), compreendendo obter uma mistura contendo uma base, um composto representado pela seguinte fórmula (1), e um composto representado pela seguinte fórmula (2), e adicionar um agente halogenante à mistura:



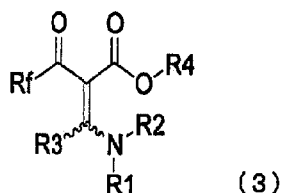
em que Rf representa um grupo alquil tendo 1 a 6 átomos de carbono que é substituído por pelo menos um átomo de flúor;

5



em que R1 e R2 cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, um grupo arilalquila que pode ser substituído, ou um grupo acila tendo de 1 a 6 átomos de carbono que pode ser substituído, ou juntos representam um grupo atômico que forma um anel de 5 ou 6 membros contendo 0 ou 1 heteroátomo com o átomo de nitrogênio ao qual R1 e R2 são ligados; R3 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, ou um grupo arilalquila que pode ser substituído; e R4 representa um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, ou um grupo arilalquila que pode ser substituído;

25



em que Rf, R1, R2, R3 e R4 tem as mesmas definições que acima.

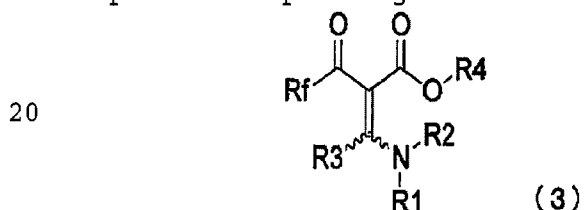
2. O método para produzir um derivado de ácido acilacético contendo flúor de acordo com 1, em que R1 e R2

30

cada um independentemente representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, ou juntos representam um grupo atômico que forma um anel de 5 ou 6 membros contendo 0 ou 1 heteroátomo com o átomo de nitrogênio ao qual R1 e R2 são ligados; e R3 representa um átomo de hidrogênio.

3. O método para produzir um derivado de ácido acilacético contendo flúor de acordo com 2, em que Rf representa um grupo trifluorometil, R1 e R2 respectivamente representam um grupo metila, e R4 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono.

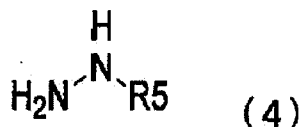
4. Um método para produzir um derivado de éster de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor representado pela seguinte fórmula (5), incluindo reagir o composto representado pela seguinte fórmula (3) e preparado de acordo com o método de produção derivado de ácido acilacético contendo flúor de 1, com um composto representado pela seguinte fórmula (4):



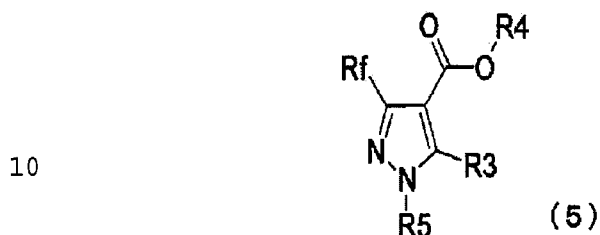
em que Rf representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono que é substituído por pelo menos um átomo de flúor tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, ou um grupo arilalquila que pode ser substituído; e R4 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, ou um grupo arilalquila que pode ser

30

substituído;



em que R5 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6
 5 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6
 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído,
 ou um grupo arilalquila que pode ser substituído;



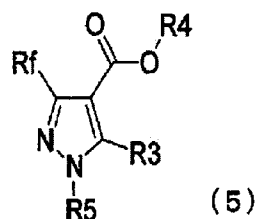
em que Rf, R3, R4 e R5 tem as mesmas definições como
 acima.

5. O método para produzir um derivado de éster de
 15 ácido pirazolcarboxílico contendo flúor de acordo com 4, em
 que R1 e R2 cada um independentemente representa um grupo
 alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo
 cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, ou juntos
 representam um grupo atômico que forma um anel de 5 ou 6
 20 membros contendo 0 ou 1 heteroátomo com o átomo de
 nitrogênio ao qual R1 e R2 são ligados; e R3 representa um
 átomo de hidrogênio.

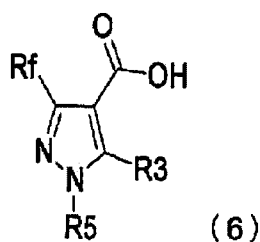
6. O método para produzir um derivado de éster de
 ácido pirazolcarboxílico contendo flúor de acordo com 5, em
 25 que Rf representa um grupo trifluorometil, R1 e R2
 respectivamente representa um grupo metila, R4 representa
 um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, e R5
 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de
 carbono.

30 7. Um método para produzir um derivado de ácido

pirazolcarboxílico contendo flúor representado pela
seguite fórmula (6), incluindo hidrolisar o composto
representado pela seguinte fórmula (5) e preparado de
acordo com o método de produção de derivado de éster de
5 ácido pirazolcarboxílico contendo flúor de 4:



10 em que Rf representa um grupo alquila tendo de 1 a 6
átomos de carbono que é substituído por pelo menos um átomo
de flúor; R3 representa um átomo de hidrogênio, um grupo
alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo
cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo
15 arila que pode ser substituído, ou um grupo arilalquila que
pode ser substituído; R4 representa um grupo alquila tendo
de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de
3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser
substituído, ou um grupo arilalquila que pode ser
20 substituído; e R5 representa um grupo alquila tendo de 1 a
6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6
átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído,
ou um grupo arilalquila que pode ser substituído;



em que Rf, R3 e R5 tem as mesmas definições que acima.

8. O método para produzir um derivado de ácido
30 pirazolcarboxílico contendo flúor de acordo com 7, em que,

R1 e R2 cada um independentemente representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, ou um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, ou juntos representa um grupo atômico que forma um anel de 5 ou 6 membros contendo 0 ou 1 heteroátomo com o átomo de nitrogênio ao qual R1 e R2 são ligados; e R3 representa um átomo de hidrogênio.

9. O método para produzir um derivado de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor de acordo com 8, em que Rf representa um grupo trifluorometil, R1 e R2 respectivamente representa um grupo metila, R4 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, e R5 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono.

15 **Efeitos da Invenção**

De acordo com a presente invenção, um método para produzir um derivado de ácido acilacético contendo flúor usando um derivado de ácido alquil carboxílico contendo flúor, e um método para produzir um derivado de éster de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor e um método para produzir um derivado de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor usando o derivado de ácido acilacético contendo flúor, que são convenientes e permitem a produção em escala industrial podem ser fornecidos.

25 **Melhor modo para realizar a invenção**

No seguinte, a invenção será descrita em detalhe.

O método para produzir um derivado de ácido acilacético contendo flúor representado pela seguinte fórmula (3) de acordo com a presente invenção é caracterizado ao usar uma base, um composto representado

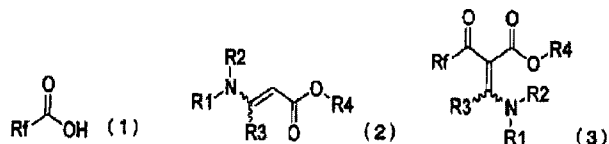
pela seguinte fórmula (1), um composto representado pela
 seguinte fórmula (2), e um agente halogenante.
 Especificamente, a presente invenção fornece um método para
 produzir um derivado de ácido acilacético contendo flúor
 5 representado pela seguinte fórmula (3), incluindo obter uma
 mistura contendo uma base, um composto representado pela
 seguinte fórmula (1), e um composto representado pela
 seguinte fórmula (2), e adicionar um agente halogenante à
 mistura.

10 O processo de adicionar um agente halogenante na
 presente invenção pode incluir um processo de
 adicionalmente adicionar pelo menos um selecionado de uma
 base, um composto representado pela seguinte fórmula (1), e
 um composto representado pela seguinte fórmula (2).

15 A adição do agente halogenante no último estágio é uma
 característica importante da presente invenção, em que
 torna possível promover a reação desejada com um bom
 rendimento.

Além disso, o método para produzir um derivado de
 20 ácido acilacético contendo flúor pela seguinte fórmula (3)
 de acordo com a presente invenção pode adicionalmente
 incluir outros processos, tal como processo de pós-
 tratamento, se necessário, além dos processos mencionados
 acima.

25



Na fórmula, Rf representa um grupo alquila tendo de 1
 a 6 átomos de carbono, que é substituído por pelo menos um
 átomo de flúor. R1 e R2 cada um independentemente
 30 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila tendo

de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo ciclo alquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, um grupo arilalquila que pode ser substituído, ou um grupo acila tendo de 1 a 6 átomos de carbono que pode ser substituído, ou juntos representam um grupo atômico que forma um anel de 5 ou 6 membros contendo 0 ou 1 heteroátomo com o átomo de nitrogênio ao qual R1 e R2 são ligados. R3 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, ou um grupo arilalquila que pode ser substituído. R4 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, ou um grupo arilalquila que pode ser substituído.

Na presente invenção, pelo menos uma base é usada. No seguinte, a base será descrita em detalhe.

A base usada na presente invenção pode ser uma base orgânica ou uma base inorgânica. Os exemplos específicos da base orgânica incluem aminas terciárias, tais como trietilamina, tributilamina, trioctilamina, diisopropiletilamina, 1,4-diazabicciclo[2.2.2]octano e 1,8-diazabicciclo[5.4.0]-7-undeceno, e aminas aromáticas, tais como piridina, colidina, lutidina e 4-dimetilaminopiridina. Os exemplos específicos da base inorgânica incluem hidrogênio carbonato de sódio, hidrogênio carbonato de potássio, carbonato de sódio e carbonato de potássio. Estas bases podem ser usadas singularmente ou em uma mistura de dois ou mais tipos em uma razão arbitrária.

O equivalente da base a ser usado não particularmente

limitado a tal ponto que são 2 equivalentes ou mais com relação para o composto representado pela fórmula (1). De um ponto de vista econômico, a quantidade da base é preferivelmente 2 equivalentes ou mais e 5 equivalentes ou 5 menos para o composto representado pela fórmula (1).

No seguinte, um composto representado pela fórmula (1) será descrito.

Rf na fórmula (1) representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, que é substituído por pelo menos 10 um átomo de flúor. O grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono pode ser um grupo alquila de cadeia reta ou grupo alquila ramificado. Os exemplos dos mesmos incluem grupos alquila de cadeia reta, tais como um grupo metil, um grupo etil, um grupo propil, um grupo butil, um grupo pentil, ou 15 um grupo hexil e grupos alquila ramificados, tais como um grupo isopropil, um grupo isobutil, um grupo sec-butil, um grupo 1-metilbutil, um grupo 2-metilbutil, um grupo 3-metilbutil, um grupo 1,1-dimetilpropil, um grupo 2,2-dimetilpropil, um grupo 1,2-dimetilpropil, um grupo 1- 20 metilpentil, um grupo 2-metilpentil, um grupo 3-metilpentil, um grupo 4-metilpentil, um grupo 1,1-dimetilbutil, um grupo 1,2-dimetilbutil, um grupo 1,3-dimetilbutil, um grupo 2,2-dimetilbutil, um grupo 2,3-dimetilbutil, ou um grupo 3,3-dimetilbutil.

25 Rf na fórmula (1) pode ser quaisquer destes grupos alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono contanto que sejam substituídos por pelo menos um átomo de flúor. Os exemplos dos mesmos incluem grupos perfluoroalquila, tais como um grupo trifluorometil, um grupo pentafluoroetil, um grupo 30 heptafluoropropil, um grupo heptafluoroisopropil, ou um

grupo nanofluorobutil, grupos fluoroalquila tendo um átomo de hidrogênio, tal como um grupo monofluorometil, ou um grupo difluorometil, ou grupos fluoroalquila tendo um átomo de flúor e outro átomo de halogênio, tal como um grupo
5 clorodifluorometil, ou um grupo bromodifluorometil.

Um composto representado pela fórmula (1) pode estar comercialmente disponível ou produzido de acordo com o método conhecido.

O Rf na invenção é preferivelmente um grupo
10 fluoroalquila selecionado de um grupo trifluorometil, um grupo difluorometil, um grupo clorodifluorometil, um grupo pentafluoroetil, e um grupo heptafluoropropil, um grupo trifluorometil ou o grupo difluorometil sendo o mais preferido.

15 No seguinte, um composto representado pela fórmula (2) será descrito.

R1 e R2 na fórmula (2) cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de
20 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, um grupo arilalquila que pode ser substituído, ou um grupo acila tendo de 1 a 6 átomos de carbono que pode ser substituído, ou juntos representam um grupo atômico que forma um anel de 5 ou 6 membros contendo 0 ou 1 heteroátomo
25 com o átomo de nitrogênio ao qual R1 e R2 são ligados.

Um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono no R1 e R2 na fórmula (2) tem as mesmas definições que as do grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono no Rf na fórmula (1).

30 Um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono

no R1 e R2 na fórmula (2) representa um grupo ciclopropil, um grupo ciclobutil um grupo ciclopentil ou um grupo ciclohexil.

Os exemplos dos substituintes para o grupo arila que
5 pode ser substituído, o grupo arilalquila que pode ser substituído e o grupo acila tendo de 1 a 6 átomos de carbono que pode ser substituído por R1 e R2 na fórmula (2) inclui um grupo alquila, tais como um grupo metil, um grupo etil, um grupo propil, um grupo isopropil, um grupo butil,
10 um grupo isobutil, um grupo sec-butil, ou um grupo terc-butil; um grupo cicloalquila, tais como um grupo ciclopropil, um grupo ciclobutil, um grupo ciclopentil, ou um grupo ciclohexil, um grupo alquila substituído de halogênio, tais como um grupo trifluorometil, um grupo
15 pentafluoroetil, um grupo hexafluoropropil, um grupo hexafluoroisopropil, um grupo trifluoroetil, um grupo difluorometil, um grupo clorodifluorometil, um grupo bromodifluorometil, ou um grupo monofluorometil; um grupo arila, tal como um grupo fenil; um grupo arilalquila, tal
20 como um grupo bezil;

um grupo alcóxi, tais como um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo propóxi, um grupo isopropóxi, um grupo butóxi, um grupo isobutóxi, um grupo sec-butóxi, ou um grupo terc-butóxi; um grupo cicloalquila, tal como um grupo
25 ciclopropóxi, um grupo ciclobutóxi, um grupo ciclopentóxi, ou um grupo ciclohexilóxi; um grupo alcóxi substituído de halogênio, tal como um grupo trifluorometóxi, um grupo difluorometóxi, um grupo trifluoroetóxi, ou um grupo tricloroetóxi; um grupo arilóxi, tal como um grupo fenóxi;
30 um grupo arilalquilóxi, tal como um grupo bezilóxi; um

grupo alcoxicarbonil, tal como um grupo metoxicarbonil, um grupo etoxicarbonil, um grupo propóxicarbonil, um grupo isopropoxicarbonil, um grupo butoxicarbonil, um grupo isobutoxicarbonil, um grupo sec-butoxicarbonil, ou um grupo
5 terc-butoxicarbonil; um grupo cicloalcoxicarbonil, tal como um grupo ciclopropóxicarbonil, um grupo ciclobutoxicarbonil, um grupo ciclopentóxicarbonil, ou um grupo ciclohexilóxicarbonil; um grupo alcoxicarbonil substituído de halogênio, tal como um grupo
10 trifluorometoxicarbonil, um grupo difluorometoxicarbonil, um grupo trifluoroetoxicarbonil, ou um grupo tricloroetoxicarbonil; um grupo arilóxicarbonil, tal como um grupo fenóxicarbonil; um grupo arilalquilóxicarbonil, tal como um grupo benzilóxicarbonil;

15 um grupo alquiltio, tal como um grupo metiltio, um grupo etiltio, um grupo propiltio, ou um grupo butiltio; um grupo cicloalquiltio, tal como um grupo ciclopropiltio, um grupo ciclobutiltio, um grupo ciclopentiltio, ou um grupo ciclohexiltio; um grupo alquiltio substituído de halogênio,
20 tal como um grupo trifluorometiltio, um grupo difluorometiltio, ou um grupo trifluoroetiltio; um grupo ariltio, tal como um grupo feniltio; um grupo arilalquiltio, tal como um grupo benziltio; um grupo alquilsulfinil, tal como um grupo metanosulfinil, um grupo
25 etanosulfinil, um grupo propanosulfinil, ou um grupo butanosulfinil; um grupo cicloalquilsulfinil, tal como um grupo ciclopropanosulfinil, um grupo ciclobutanosulfinil, um grupo ciclopentanosulfinil, ou um grupo ciclohexanosulfinil; um grupo alquilsulfinil substituído de
30 halogênio, tal como um grupo trifluorometanosulfinil, um

grupo difluorometanosulfinil, ou um grupo trifluoroetanosulfinil; um grupo arilsulfinil, tal como um grupo fenilsulfinil; um grupo arilalquilsulfinil, tal como um grupo benzilsulfinil; um grupo alquilsulfonil, tal como
5 um grupo metanosulfonil, um grupo etanosulfonil, um grupo propanosulfonil, ou um grupo butanosulfonil; um grupo cicloalquilsulfonil, tal como um grupo ciclopropanosulfonil, um grupo ciclobutanosulfonil, um grupo ciclopentanosulfonil, ou um grupo
10 ciclohexanosulfonil; um grupo alquilsulfonil substituído de halogênio, tal como um grupo trifluorometanosulfonil, um grupo difluorometanosulfonil, ou um grupo trifluoroetanosulfonil; um grupo arilsulfonil, tal como um grupo fenilsulfonil; um grupo arilalquilsulfonil, tal como
15 um grupo benzilsulfonil;

um grupo alquilcarbonil, tal como um grupo metilcarbonil, um grupo etilcarbonil, um grupo propilcarbonil, um grupo isopropilcarbonil, um grupo butilcarbonil, um grupo isobutilcarbonil, um grupo sec-
20 butilcarbonil, ou um grupo terc-butilcarbonil; um grupo cicloalquilcarbonil, tal como um grupo ciclopropilcarbonil, um grupo ciclobutilcarbonil, um grupo ciclopropilcarbonil, um grupo ciclopentilcarbonil, ou um grupo ciclohexilcarbonil; um grupo alquilcarbonil substituído de
25 halogênio, tal como um grupo trifluorometanocarbonil, um grupo difluorometanocarbonil, ou um grupo triclorometanocarbonil; um grupo arilcarbonil, tal como um grupo benzoil; um grupo alquilcarbonilóxi, um tal como um grupo metilcarbonilóxi, um grupo etilcarbonilóxi, um grupo
30 propilcarbonilóxi, um grupo isopropilcarbonilóxi, um grupo

butilcarbonilóxi, um grupo isobutilcarbonilóxi, um grupo
 sec-butilcarbonilóxi, ou um grupo terc-butilcarbonilóxi, um
 grupo cicloalquilcarbonilóxi, tal como um grupo
 ciclopropilcarbonilóxi, um grupo ciclobutilcarbonilóxi, um
 5 grupo ciclopropilcarbonilóxi, um grupo
 ciclopentilcarbonilóxi, ou um grupo ciclohexilcarbonilóxi;
 um grupo arilcarbonilóxi, tal como um grupo benzoilóxi;

um grupo alquilcarbonilamino, tal como um grupo
 metilcarbonilamino, um grupo etilcarbonilamino, um grupo
 10 propilcarbonilamino, um grupo isopropilcarbonilamino, um
 grupo butilcarbonilamino, um grupo isobutilcarbonilamino,
 um grupo sec-butilcarbonilamino, ou um grupo terc-
 butilcarbonilamino; um grupo cicloalquilcarbonilamino, tal
 como um grupo ciclopropilcarbonilamino, um grupo
 15 ciclobutilcarbonilamino, um grupo ciclopentilcarbonilamino
 ou um grupo ciclohexilcarbonilamino; um grupo
 arilcarbonilamino, tal como um grupo benzoilamino; um grupo
 alcóxicarbonilamino, tal como um grupo metóxicarbonilamino,
 um grupo etóxicarbonilamino, um grupo propóxicarbonilamino,
 20 um grupo isopropóxicarbonilamino, um grupo
 butóxicarbonilamino, um grupo isobutóxicarbonilamino, um
 grupo sec-butóxicarbonilamino, um grupo terc-
 butóxicarbonilamino, um grupo metóxicarbonil(metil)amino,
 um grupo etóxicarbonil(metil)amino, um grupo
 25 propóxicarbonil(metil)amino, um grupo
 isopropóxicarbonil(metil)amino, um grupo
 butóxicarbonil(metil)amino, um grupo
 isobutóxicarbonil(metil)amino, um grupo sec-
 butóxicarbonil(metil)amino, um grupo terc-
 30 butóxicarbonil(metil)amino, um grupo

	metoxycarbonil(etil)amino,	um	grupo
	etoxycarbonil(etil)amino,	um	grupo
	propóxicarbonil(etil)amino,	um	grupo
	isopropoxycarbonil(etil)amino,	um	grupo
5	butoxycarbonil(etil)amino,	um	grupo
	isobutoxycarbonil(etil)amino,	um	grupo sec-
	butoxycarbonil(etil)amino, ou	um	grupo terc-
	butoxycarbonil(etil)amino; grupos cicloalcoxycarbonilamino,		
	tais como um grupo ciclopropóxicarbonilamino,	um	grupo
10	ciclobutoxycarbonilamino,	um	grupo
	ciclopentilóxicarbonilamino,	um	grupo
	ciclohexilóxicarbonilamino,	um	grupo
	ciclopropóxicarbonil(metil)amino,	um	grupo
	ciclobutoxycarbonil(metil)amino,	um	grupo
15	ciclopentilóxicarbonil(metil)amino,	um	grupo
	ciclohexilóxicarbonil(metil)amino,	um	grupo
	ciclopropóxicarbonil(etil)amino,	um	grupo
	ciclobutoxycarbonil(etil)amino,	um	grupo
	ciclopentilóxicarbonil(etil)amino,	ou um	grupo
20	ciclohexilóxicarbonil(etil)amino;	um	grupo
	alcoxycarbonilamino substituído de halogênio, tal como um		
	grupo trifluorometoxycarbonilamino,	um	grupo
	difluorometoxycarbonilamino,	um	grupo
	trifluoroetoxycarbonilamino,	um	grupo
25	tricloroetoxycarbonilamino,	um	grupo
	trifluorometoxycarbonil(metil)amino,	um	grupo
	difluorometoxycarbonil(metil)amino,	um	grupo
	trifluoroetoxycarbonil(metil)amino,	um	grupo
	tricloroetoxycarbonil(metil)amino,	um	grupo
30	trifluorometoxycarbonil(etil)amino,	um	grupo

difluorometoxicarbonil(etil)amino, um grupo
 trifluoroetoxicarbonil(etil)amino, ou um grupo
 tricloroetoxicarbonil(etil)amino; um grupo
 arilóxicarbonilamino, tal como um grupo
 5 fenóxicarbonilamino, um grupo fenóxicarbonil(metil)amino,
 ou um grupo fenóxicarbonil(etil)amino; um grupo
 arilalquilóxicarbonilamino, tal como um grupo
 benzilóxicarbonilamino, um grupo
 benzilóxicarbonil(metil)amino, ou um grupo
 10 benzilóxicarbonil(etil)amino;
 um grupo alquilaminocarbonilóxi, tal com um grupo
 metilaminocarbonilóxi, um grupo etilaminocarbonilóxi, um
 grupo propilaminocarbonilóxi, um grupo
 isopropilaminocarbonilóxi, um grupo butilaminocarbonilóxi,
 15 um grupo isobutilaminocarbonilóxi, um grupo sec-
 butilaminocarbonilóxi, um grupo terc-butilaminocarbonilóxi,
 um grupo dimetilaminocarbonilóxi, um grupo
 {etil(metil)amino}carbonilóxi, um grupo
 {propil(metil)amino}carbonilóxi, um grupo
 20 {isopropil(metil)amino}carbonilóxi, um grupo
 {butil(metil)amino}carbonilóxi, um grupo
 {isobutil(metil)amino}carbonilóxi, um grupo {sec-
 butil(metil)amino}carbonilóxi, um grupo {terc-
 butil(metil)amino}carbonilóxi, um grupo
 25 dietilaminocarbonilóxi, um grupo
 {propil(etil)amino}carbonilóxi, um grupo
 {isopropil(etil)amino}carbonilóxi, um grupo
 {butil(etil)amino}carbonilóxi, um grupo
 {isobutil(etil)amino}carbonilóxi, um grupo {sec-
 30 butil(etil)amino}carbonilóxi, um grupo {terc-

	butil(etil)amino}carbonilóxi;	um	grupo
	cicloalquilaminocarbonilóxi, tal	como	um grupo
	ciclopropilaminocarbonilóxi,	um	grupo
	ciclobutilaminocarbonilóxi,	um	grupo
5	ciclopentilaminocarbonilóxi,	um	grupo
	ciclohexilaminocarbonilóxi,	um	grupo
	{ciclopropil(metil)amino}carbonilóxi,	um	grupo
	{ciclobutil(metil)amino}carbonilóxi,	um	grupo
	{ciclopentil(metil)amino}carbonilóxi,	um	grupo
10	{ciclohexil(metil)amino}carbonilóxi,	um	grupo
	{ciclopropil(etil)amino}carbonilóxi,	um	grupo
	{ciclobutil(etil)amino}carbonilóxi,	um	grupo
	{ciclopentil(etil)amino}carbonilóxi,	ou	um grupo
	{ciclohexil(etil)amino}carbonilóxi;	um	grupo
15	alquilaminocarbonilóxi substituído de halogênio, tal	como	
	um grupo trifluorometilaminocarbonilóxi,	um	grupo
	difluorometilaminocarbonilóxi,	um	grupo
	trifluoroetilaminocarbonilóxi,	um	grupo
	triclouroetilaminocarbonilóxi,	um	grupo
20	{trifluorometil(metil)amino}carbonilóxi,	um	grupo
	{difluorometil(metil)amino}carbonilóxi,	um	grupo
	{trifluoroetil(metil)amino}carbonilóxi,	um	grupo
	{triclouroetil(metil)amino}carbonilóxi,	um	grupo
	{trifluorometil(etil)amino}carbonilóxi,	um	grupo
25	{difluorometil(etil)amino}carbonilóxi,	um	grupo
	{trifluoroetil(etil)amino}carbonilóxi,	ou	um grupo
	triclouroetil(etil)amino}carbonilóxi;	um	grupo
	arilaminocarbonilóxi, tal	como	um grupo
	fenilaminocarbonilóxi,	um	grupo
30	{fenil(metil)amino}carbonilóxi,	ou	um grupo

{fenil(etil)amino}carbonilóxi; um grupo
 arilalquilaminocarbonilóxi, tal como um grupo
 benzilaminocarbonilóxi, um grupo
 {benzil(metil)amino}carbonilóxi, ou um grupo
 5 {benzil(etil)amino}carbonilóxi; um grupo aminocarbonilóxi
 cíclico, tal como um grupo pirrolidinocarbonilóxi, um grupo
 piperidinocarbonilóxi ou um grupo morfolinocarbonilóxi;
 um grupo alquilaminocarbonilamino, tal como um grupo
 metilaminocarbonilamino, um grupo etilaminocarbonilamino,
 10 um grupo propilaminocarbonilamino, um grupo
 isopropilaminocarbonilamino, um grupo
 butilaminocarbonilamino, um grupo
 isobutilaminocarbonilamino, um grupo sec-
 butilaminocarbonilamino, um grupo terc-
 15 butilaminocarbonilamino, um grupo
 dimetilaminocarbonilamino, um grupo
 {etil(metil)amino}carbonilamino, um grupo
 {propil(metil)amino}carbonilamino, um grupo
 {isopropil(metil)amino}carbonilmetil, um grupo
 20 {butil(metil)amino}carbonilamino, um grupo
 {isobutil(metil)amino}carbonilamino, um grupo {sec-
 butil(metil)amino}carbonilamino, um grupo {terc-
 butil(metil)amino}carbonilamino, um grupo
 dietilaminocarbonilamino, um grupo
 25 {propil(etil)amino}carbonilamino, um grupo
 {isopropil(etil)amino}carbonilamino, um grupo
 {butil(etil)amino}carbonilamino, um grupo
 {isobutil(etil)amino}carbonilamino, um grupo {sec-
 butil(etil)amino}carbonilamino, um grupo {terc-
 30 butil(etil)amino}carbonilamino, um grupo

	metilaminocarbonil (metil) amino,	um	grupo
	etilaminocarbonil (metil) amino,	um	grupo
	propilaminocarbonil (metil) amino,	um	grupo
	isopropilaminocarbonil (metil) amino,	um	grupo
5	butilaminocarbonil (metil) amino,	um	grupo
	isobutilaminocarbonil (metil) amino,	um	grupo sec-
	butilaminocarbonil (metil) amino,	um	grupo terc-butil
	aminocarbonil (metil) amino,	um	grupo
	metilaminocarbonil (etil) amino,	um	grupo
10	etilaminocarbonil (etil) amino,	um	grupo
	propilaminocarbonil (etil) amino,	um	grupo
	isopropilaminocarbonil (etil) amino,	um	grupo
	butilaminocarbonil (etil) amino,	um	grupo
	isobutilaminocarbonil (etil) amino,	um	grupo sec-
15	butilaminocarbonil (etil) amino,	um	grupo terc-
	butilaminocarbonil (etil) amino,	um	grupo
	dimetilaminocarbonil (metil) amino,	um	grupo
	{etil (metil) amino} carbonil (metil) amino,	um	grupo
	{propil (metil) amino} carbonil (metil) amino,	um	grupo
20	{isopropil (metil) amino} carbonil (metil) amino,	um	grupo
	{butil (metil) amino} carbonil (metil) amino,	um	grupo
	{isobutil (metil) amino} carbonil (metil) amino,	um	grupo {sec-
	butil (metil) amino} carbonil (metil) amino,	um	grupo {terc-
	butil (metil) amino} carbonil (metil) amino,	um	grupo
25	dimetilaminocarbonil (etil) amino,	um	grupo
	{etil (metil) amino} carbonil (etil) amino,	um	grupo
	{propil (metil) amino} carbonil (etil) amino,	um	grupo
	{isopropil (metil) amino} carbonil (etil) amino,	um	grupo
	{butil (metil) amino} carbonil (etil) amino,	um	grupo
30	{isobutil (metil) amino} carbonil (etil) amino,	um	grupo {sec-

	butil(metil)amino}carbonil(etil)amino,	um	grupo	{terc-
	butil(metil)amino}carbonil(etil)amino,	um	grupo	
	dietilaminocarbonil(metil)amino,	um	grupo	
	{etil(propil)amino}carbonil(metil)amino,	um	grupo	
5	{etil(isopropil)amino}carbonil(metil)amino,	um	grupo	
	{butil(etil)amino}carbonil(metil)amino,	um	grupo	
	{etil(isobutil)amino}carbonil(metil)amino,	um	grupo	{sec-
	butil(etil)amino}carbonil(metil)amino,	um	grupo	{terc-
	butil)amino}carbonil(metil)amino,	um	grupo	
10	dietilaminocarbonil(etil)amino,	um	grupo	
	{etil(propil)amino}carbonil(etil)amino,	um	grupo	
	{etil(isopropil)amino}carbonil(etil)amino,	um	grupo	
	{etil(butil)amino}carbonil(etil)amino,	um	grupo	
	{etil(isobutil)amino}carbonil(etil)amino,	um	grupo	{sec-
15	butil(etil)amino}carbonil(etil)amino,	um	grupo	{terc-
	butil(etil)amino}carbonil(etil)amino;			
	um grupo cicloalquilaminocarbonilamino, tal como um			
	grupo ciclopropilaminocarbonilamino,	um	grupo	
	ciclobutilaminocarbonilamino,	um	grupo	
20	ciclopentilaminocarbonilamino,	um	grupo	
	ciclohexilaminocarbonilamino,	um	grupo	
	{ciclopropil(metil)amino}carbonilamino,	um	grupo	
	{ciclobutil(metil)amino}carbonilamino,	um	grupo	
	{ciclopentil(metil)amino}carbonilamino,	um	grupo	
25	{ciclohexil(metil)amino}carbonilamino,	um	grupo	
	{ciclopropil(etil)amino}carbonilamino,	um	grupo	
	{ciclobutil(etil)amino}carbonilamino,	um	grupo	
	{ciclopentil(etil)amino}carbonilamino,	um	grupo	
	{ciclohexil(etil)amino}carbonilamino,	um	grupo	
30	ciclopropilaminocarbonil(metil)amino,	um	grupo	

	ciclobutilaminocarbonil (metil) amino,	um	grupo
	ciclopentilaminocarbonil (metil) amino,	um	grupo
	ciclohexilaminocarbonil (metil) amino,	um	grupo
	ciclopropilaminocarbonil (etil) amino,	um	grupo
5	ciclobutilaminocarbonil (etil) amino,	um	grupo
	ciclopentilaminocarbonil (etil) amino,	um	grupo
	ciclohexilaminocarbonil (etil) amino,	um	grupo
	{ciclopropil (metil) amino}carbonil (metil) amino,	um	grupo
	{ciclobutil (metil) amino}carbonil (metil) amino,	um	grupo
10	{ciclopentil (metil) amino}carbonil (metil) amino,	um	grupo
	{ciclohexil (metil) amino}carbonil (metil) amino,	um	grupo
	{ciclopropil (metil) amino}carbonil (etil) amino,	um	grupo
	{ciclobutil (metil) amino}carbonil (etil) amino,	um	grupo
	{ciclopentil (metil) amino}carbonil (etil) amino,	um	grupo
15	{ciclohexil (metil) amino}carbonil (etil) amino,	um	grupo
	{ciclopropil (etil) amino}carbonil (metil) amino,	um	grupo
	{ciclobutil (etil) amino}carbonil (metil) amino,	um	grupo
	{ciclopentil (etil) amino}carbonil (metil) amino,	um	grupo
	{ciclohexil (etil) amino}carbonil (metil) amino,	um	grupo
20	{ciclopropil (etil) amino}carbonil (etil) amino,	um	grupo
	{ciclobutil (etil) amino}carbonil (etil) amino,	um	grupo
	{ciclopentil (etil) amino}carbonil (etil) amino,	ou um	grupo
	{ciclohexil (etil) amino}carbonil (etil) amino;		
	um grupo alquilaminocarbonilamino substituído de		
25	halogênio, tal como um grupo fluorometilaminocarbonilamino,		
	um grupo difluorometilaminocarbonilamino,	um	grupo
	trifluoroetilaminocarbonilamino,	um	grupo
	tricloroetilaminocarbonilamino,	um	grupo
	{trifluorometil (metil) amino}carbonilamino,	um	grupo
30	{difluorometil (metil) amino}carbonilamino,	um	grupo

	{trifluoroetil(metil)amino}carbonilamino,	um	grupo
	{tricloroetil(metil)amino}carbonilamino,	um	grupo
	{trifluorometil(etil)amino}carbonilamino,	um	grupo
	{difluorometil(etil)amino}carbonilamino,	um	grupo
5	{trifluoroetil(etil)amino}carbonilamino,	um	grupo
	{tricloroetil(etil)amino}carbonilamino,	um	grupo
	trifluorometilaminocarbonil(metil)amino,	um	grupo
	difluorometilaminocarbonil(metil)amino,	um	grupo
	trifluoroetilaminocarbonil(metil)amino,	um	grupo
10	tricloroetilaminocarbonil(metil)amino,	um	grupo
	trifluorometilaminocarbonil(etil)amino,	um	grupo
	difluorometilaminocarbonil(etil)amino,	um	grupo
	trifluoroetilaminocarbonil(etil)amino,	um	grupo
	tricloroetilaminocarbonil(etil)amino,	um	grupo
15	{trifluorometil(metil)amino}carbonil(metil)amino,	um	grupo
	{difluorometil(metil)amino}carbonil(metil)amino,	um	grupo
	{trifluoroetil(metil)amino}carbonil(metil)amino,	um	grupo
	{tricloroetil(metil)amino}carbonil(metil)amino,	um	grupo
	{trifluorometil(metil)amino}carbonil(etil)amino,	um	grupo
20	{difluorometil(metil)amino}carbonil(etil)amino,	um	grupo
	{trifluoroetil(metil)amino}carbonil(etil)amino,	um	grupo
	{tricloroetil(metil)amino}carbonil(etil)amino,	um	grupo
	{trifluorometil(etil)amino}carbonil(metil)amino,	um	grupo
	{difluorometil(etil)amino}carbonil(metil)amino,	um	grupo
25	{trifluoroetil(etil)amino}carbonil(metil)amino,	um	grupo
	{tricloroetil(etil)amino}carbonil(metil)amino,	um	grupo
	{trifluorometil(etil)amino}carbonil(etil)amino,	um	grupo
	{difluorometil(etil)amino}carbonil(etil)amino,	um	grupo
	{trifluoroetil(etil)amino}carbonil(etil)amino,	um	grupo
30	{tricloroetil(etil)amino}carbonil(etil)amino;		

um grupo arilaminocarbonilamino, tal como um grupo
 fenilaminocarbonilamino, um grupo
 {fenil(metil)amino}carbonilamino, um grupo
 {fenil(etil)amino}carbonilamino, um grupo
 5 fenilaminocarbonil(metil)amino, um grupo
 fenilaminocarbonil(etil)amino, um grupo
 {metil(fenil)amino}carbonil(metil)amino, um grupo
 {metil(fenil)amino}carbonil(etil)amino, um grupo
 {etil(fenil)amino}carbonil(metil)amino, um grupo
 10 {etil(fenil)amino}carbonil(etil)amino; um grupo
 arilalquilaminocarbonilamino, tal como um grupo
 benzilaminocarbonilamino, um grupo
 {benzil(metil)amino}carbonilamino, um grupo
 {benzil(etil)amino}carbonilamino, um grupo
 15 benzilaminocarbonil(metil)amino, um grupo
 benzilaminocarbonil(etil)amino, um grupo
 {metil(benzil)amino}carbonil(metil)amino, um grupo
 {metil(benzil)amino}carbonil(etil)amino, um grupo
 {etil(benzil)amino}carbonil(metil)amino, um grupo
 20 {etil(benzil)amino}carbonil(etil)amino; um grupo
 aminocarbonilamino cíclico, tal como um grupo
 pirrolidinocarbonilamino, um grupo piperidinocarbonilamino,
 um grupo morfolinocarbonilamino, um grupo
 pirrolidinocarbonil(metil)amino, um grupo piperidino
 25 carbonil(metil)amino, um grupo morfolino
 carbonil(metil)amino, um grupo pirrolidino
 carbonil(etil)amino, um grupo piperidino
 carbonil(etil)amino, ou um grupo morfolino
 carbonil(etil)amino;
 30 um grupo alquilaminocarbonil, tal como um grupo

metilaminocarbonil, um grupo etilaminocarbonil, um grupo
 propilaminocarbonil, um grupo isopropilaminocarbonil, um
 grupo butilaminocarbonil, um grupo isobutilaminocarbonil,
 um grupo sec-butilaminocarbonil, um grupo terc-
 5 butilaminocarbonil, um grupo dimetilaminocarbonil, um grupo
 {etil(metil)amino}carbonil, um grupo
 {metil(propil)amino}carbonil, um grupo
 {isopropil(metil)amino}carbonil, um grupo
 {butil(metil)amino}carbonil, um grupo
 10 {isobutil(metil)amino}carbonil, um grupo {sec-
 butil(metil)amino}carbonil, um grupo {terc-
 butil(metil)amino}carbonil, um grupo
 {etil(propil)amino}carbonil, um grupo
 {etil(isopropil)amino}carbonil, um grupo
 15 {butil(etil)amino}carbonil, um grupo
 {isobutil(etil)amino}carbonil, um grupo {sec-
 butil(etil)amino}carbonil, ou um grupo {terc-
 butil(etil)amino}carbonil; um grupo
 cicloalquilaminocarbonil, tal como um grupo
 20 ciclopropilaminocarbonil, um grupo ciclobutilaminocarbonil,
 um grupo ciclopentilaminocarbonil, um grupo
 ciclohexilaminocarbonil, um grupo
 {ciclopropil(metil)amino}carbonil, um grupo
 {ciclobutil(metil)amino}carbonil, um grupo
 25 {ciclopentil(metil)amino}carbonil, um grupo
 {ciclohexil(metil)amino}carbonil, um grupo
 ciclopropil(etil)amino}carbonil, um grupo
 ciclobutil(etil)amino}carbonil, um grupo
 ciclopentil(etil)amino}carbonil, ou um grupo
 30 ciclohexil(etil)amino}carbonil; um grupo

alquilaminocarbonil substituído de halogênio, tal como um
 grupo trifluorometilaminocarbonil, um grupo
 difluorometilaminocarbonil, um grupo
 trifluoroetilaminocarbonil, um grupo
 5 tricloroetilaminocarbonil, um grupo
 {trifluorometil(metil)amino}carbonil, um grupo
 {difluorometil(metil)amino}carbonil, um grupo
 {trifluoroetil(metil)amino}carbonil, um grupo
 tricloroetil(metil)amino}carbonil, um grupo
 10 trifluorometil(etil)amino}carbonil, um grupo
 difluorometil(etil)amino}carbonil, um grupo
 trifluoroetil(etil)amino}carbonil, ou um grupo
 tricloroetil(etil)amino}carbonil; um grupo
 arilaminocarbonil, tal como um grupo fenilaminocarbonil, um
 15 grupo {fenil(metil)amino}carbonil, ou um grupo
 {fenil(etil)amino}carbonil; um grupo
 arilalquiaminocarbonil, tal como um grupo
 benzilaminocarbonil, um grupo {benzil(metil)amino}carbonil
 ou um grupo {benzil(etil)amino}carbonil; um grupo
 20 aminocarbonil cíclico, tal como um grupo
 pirrolidinocarbonil, um grupo piperidinocarbonil ou um
 grupo morfolinocarbonil;
 um grupo alcóxicarbonilóxi, tal como um grupo
 metóxicarbonilóxi, um grupo etóxicarbonilóxi, um grupo
 25 propóxicarbonilóxi, um grupo isopropóxicarbonilóxi, um
 grupo butóxicarbonilóxi, um grupo isobutóxicarbonilóxi, um
 grupo sec-butóxicarbonilóxi, ou um grupo terc-
 butóxicarbonilóxi; um grupo ciclo alcóxicarbonilóxi, tal
 como um grupo ciclopropóxicarbonilóxi, um grupo
 30 ciclobutóxicarbonilóxi, um grupo ciclopentilóxicarbonilóxi,

ou um grupo ciclohexilóxicarbonilóxi; um grupo alcoxycarbonilóxi substituído de halogênio, tal como um grupo trifluorometoxycarbonilóxi, um grupo difluorometoxycarbonilóxi, um grupo trifluoroetoxycarbonilóxi, ou um grupo triclouroetoxycarbonilóxi; um grupo arilóxicarbonilóxi, tal como um grupo fenóxicarbonilóxi; um grupo arilalquilóxicarbonilóxi, tal como um grupo benzilóxicarbonilóxi; um grupo alquilamino, tal como um grupo metilamino, um grupo etilamino, um grupo propilamino, um grupo isopropilamino, um grupo dimetilamino, um grupo dietilamino, um grupo dipropilamino, ou um grupo diisopropilamino; um grupo amino cíclico, tal como um grupo pirrolidino, um grupo piperidino, ou um grupo morfolino; um grupo sililóxi, tal como um grupo terc-butildimetilsililóxi, um grupo terc-butildifenilsililóxi ou grupo dimetilfenilsililóxi; um átomo de halogênio, tal como cloro, flúor, bromo ou iodo; um grupo nitro; e um grupo ciano, ou similares.

20 Uma posição de substituição do substituinte pode ser uma porção arila que constitui o grupo arilalquila ou uma porção alquila, e preferivelmente no grupo arila.

Quando o grupo arilalquila tem um substituinte no grupo arila, o número do substituinte não é particularmente limitado. Quando o grupo arilalquila é substituído por dois ou mais substituintes, os substituintes podem ser os mesmos ou compostos de dois ou mais tipos, sem particularmente ser limitado.

O grupo arila em R1 e R2 na fórmula (2) representa um grupo fenila, um grupo naftila, um grupo antranila, um

grupo fenantril, ou similares.

O grupo arila em R1 e R2 na fórmula (2) representa um grupo fenila, um grupo naftila, um grupo antranila, um grupo fenantrila, ou similares.

5 O grupo arila do grupo arilalquila em R1 e R2 na fórmula (2) tem a mesma definição que o grupo arila em R1 e R2 como mencionado acima.

A porção alquila do grupo arilalquila em R1 e R2 na fórmula (2) é um grupo alquilenos tendo de 1 a 4 átomos de
10 carbono.

O grupo acila no grupo acila tendo de 1 a 6 átomos de carbono que pode ser substituído em R1 e R2 na fórmula (2), representa um grupo formil, um grupo metilcarbonil, um grupo etilcarbonil, um grupo propilcarbonil, um grupo
15 isopropilcarbonil, um grupo butilcarbonil, um grupo isobutilcarbonil, um grupo sec-butilcarbonil, um grupo terc-butilcarbonil, um grupo pentilcarbonil, um grupo isoamilcarbonil, um grupo 3-metil-2-butilcarbonil, um grupo terc-pentilcarbonil, um grupo neo-pentilcarbonil, um grupo
20 2-pentilcarbonil, um grupo 3-pentilcarbonil, ou similares.

R1 e R2 na fórmula (2) podem estar juntos representam um grupo atômico que forma um anel de 5 ou 6 membros contendo 0 ou 1 heteroátomo com o átomo de nitrogênio ao qual R1 e R2 são ligados. Os exemplos específicos da
25 estrutura de anel de 5 ou 6 membros incluem um grupo pirrolidino, um grupo piperidino e um grupo morfolino, ou similares.

O grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono em R3 na fórmula (2) tem a mesma definição que o grupo alquila
30 tendo de 1 a 6 átomos de carbono em R1 e R2 na fórmula (2).

O grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono em R3 na fórmula (2) tem a mesma definição que o grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono em R1 e R2 na fórmula (2). O grupo arila que pode ser substituído em R3
5 na fórmula (2) tem a mesma definição que o grupo arila que pode ser substituído em R1 e R2 na fórmula (2). O grupo arilalquila que pode ser substituído em R3 na fórmula (2) tem a mesma definição que o grupo arilalquila que pode ser substituído em R1 e R2 na fórmula (2).

10 O grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono em R4 na fórmula (2) tem a mesma definição que o grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono em R1 e R2 na fórmula (2). O grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono para R4 na fórmula (2) tem a mesma definição que o grupo
15 cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono em R1 e R2 na fórmula (2). O grupo arila que pode ser substituído em R4 na fórmula (2) tem a mesma definição que o grupo arila que pode ser substituído em R1 e R2 na fórmula (2). O grupo arilalquila que pode ser substituído em R4 na fórmula (2)
20 tem a mesma definição que o grupo arilalquila que pode ser substituído em R1 e R2 na fórmula (2).

A quantidade de uso do composto representado pela fórmula (2) não é particularmente limitada a tal ponto que é 1 equivalente ou mais para o composto representado pela
25 fórmula (1). De um ponto de vista econômico, a quantidade do composto representado pela fórmula (2) é preferivelmente 1 equivalente ou mais e 2 equivalentes ou menos para o composto representado pela fórmula (1).

O composto representado pela fórmula (2) pode ser
30 produtos comercialmente disponíveis ou pode ser produzido

com referência ao método descrito na Publicação do Pedido de Patente Japonês Aberto (JP-A) N°. Hei 2-286652.

O composto representado pela fórmula (2) pode ser um composto tendo uma estrutura trans ou uma estrutura cis, ou
5 um composto incluindo um isômero trans ou um isômero cis misturado em uma razão arbitrária e a estrutura do mesmo não é limitada.

No método para produzir o derivado de ácido acilacético contendo flúor de acordo com a presente
10 invenção, o composto representado pela fórmula (2) é preferivelmente um grupo composto em que R1 e R2 cada um independentemente representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, ou juntos representam um grupo atômico
15 que forma um anel de 5 ou 6 membros contendo 0 ou 1 heteroátomo com o átomo de nitrogênio ao qual R1 e R2 são ligados, e R3 representa um átomo de hidrogênio. Além disso, o composto representado pela fórmula (2) é mais preferivelmente um grupo composto em que R1 e R2 cada um
20 independentemente representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, R3 representa um átomo de hidrogênio, e R4 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono. Mais preferivelmente, o composto representado pela fórmula (2) é um grupo composto em que R1 e R2
25 respectivamente representa um grupo metil, R3 representa um átomo de hidrogênio e R4 representa um grupo metil ou um grupo etil.

Na presente invenção, pelo menos um agente halogenante é usado. No seguinte, o agente halogenante será descrito em
30 detalhe. O agente halogenante pode ser selecionado de

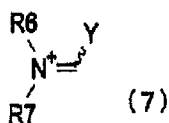
reagentes que podem substituir um grupo hidróxi do composto representado pela fórmula (1) por um átomo de halogênio. Não há nenhuma limitação particular ao agente halogenante, a tal ponto que a reação prossegue.

5 Os exemplos específicos do agente halogenante incluem agentes halogenantes contendo enxofre, tal como cloreto de sulfurila, cloreto de tionila e brometo de tionila, agentes halogenantes contendo carbonila, tal como cloreto de oxalil, brometo de oxalil e fosfogênio, e agentes
10 halogenantes contendo fósforo, tais como oxicloreto de fósforo, tricloreto de fósforo, tribrometo de fósforo e pentacloreto de fósforo.

A quantidade do agente halogenante ao ser usado não é particularmente limitada a tal ponto que é 1 equivalente ou
15 mais para o composto representado pela fórmula (1). De um ponto de vista econômico, a quantidade do agente halogenante é preferivelmente 1 equivalente ou mais e 3 equivalentes ou menos para o composto representado pela fórmula (1). Como o agente halogenante, cloreto de oxalil e
20 fosfogênio são preferidos na presente invenção.

O agente halogenante pode também ser usado ao converter um reagente de Vilsmeier ao adicionar um derivado de formamida, tal como dimetilformamida.

Não há nenhuma limitação particular para a quantidade
25 do derivado de formamida a ser usada. De um ponto de vista econômico, a quantidade do derivado de formamida é 3 equivalentes ou menos para o composto representado pela fórmula (1). O reagente de Vilsmeier é um sal contendo um composto representado pela seguinte fórmula (7).



em que R5 e R6 cada um independentemente representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono e Y representa um átomo de halogênio. O grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono em R6 e R7 na fórmula (7) tem a mesma definição que o grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono em Rf na fórmula (1). O átomo de halogênio em Y na fórmula (7) é um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo, ou um átomo de iodo.

No seguinte, o composto representado pela fórmula (3) será descrito em detalhe. Rf na fórmula (3) tem a mesma definição que Rf na fórmula (1). R1, R2, R3 e R4 na fórmula (3) tem as mesmas definições que representa R1, R2, R3 e R4 na fórmula (2). O composto representado pela fórmula (3) pode ser um composto tendo uma estrutura trans ou uma estrutura cis, ou um composto incluindo um isômero trans e um isômero cis misturado em uma razão arbitrária, e a estrutura do mesmo não é limitada.

No método para produzir um derivado de ácido acilacético contendo flúor representado pela fórmula (3) de acordo com a presente invenção, um solvente pode ser usado se necessário.

Os exemplos específicos do solvente incluem solventes apróticos, incluindo solventes de halogênio, tal como um diclorometano, clorofórmio e 1,2-dicloroetano; solventes aromáticos, tais como benzeno, tolueno, xileno e anisol; solventes de hidrocarboneto, tais como hexano e heptano; solventes de éster, tais como acetato de etila, acetato de butila e acetato isopropila; solventes de éter, tais como

éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetóxietano, tetrahidrofurano e dioxano; solventes de nitrila, tais como acetonitrila e propionitrila; e solventes de cetona, tal como metil isobutil cetona.

5 A quantidade do solvente a ser usada não é particularmente limitada, mas é geralmente preferível 3 vezes ou mais e 40 vezes ou menos o peso do composto representado pela fórmula (2).

 A temperatura de reação não é particularmente limitada
10 a tal ponto que é ajustada de modo que cada um dos compostos não se decomponha, mas é geralmente de -30°C a 150°C ou não mais do que o ponto de ebulição do solvente.

 Com relação ao método para carregar um reagente no método para produzir um derivado de ácido acilacético
15 contendo flúor de acordo com a presente invenção, o agente halogenante é carregado em uma mistura contendo o composto representado pela fórmula (1), o composto representado pela fórmula (2) e uma base, no último estágio. Se necessário, um derivado de formamida pode ser opcionalmente adicionado
20 à mistura contendo o composto representado pela fórmula (1), o composto representado pela fórmula (2) e uma base. A adição de agente halogenante à mistura é uma característica importante da presente invenção, e desse modo o rendimento do composto representado pela fórmula (3) pode ser
25 notavelmente melhorado.

 No seguinte, um processo pós-tratamento será descrito. Uma mistura de reação contendo o composto representado pela fórmula (3) que foi obtida ao reagir o composto representado pela fórmula (1) com o composto representado
30 pela fórmula (2) pode ser lavada com água, uma solução

álcali aquosa, uma solução ácida aquosa, ou uma solução salina. A solução álcali aquosa ou solução ácida aquosa para uso na lavagem não é particularmente limitada a tal ponto que não se decomponha o composto representado pela fórmula (3). Em geral, os exemplos da solução álcali aquosa incluem uma solução de hidrogênio carbonato de sódio, uma solução de carbonato de sódio aquosa, uma solução de hidróxido de sódio aquosa, uma solução de hidrogênio carbonato de potássio aquoso, uma solução de carbonato de potássio aquosa e uma solução de hidróxido de potássio aquosa; e exemplos da solução ácida aquosa incluem um solução de ácido clorídrico aquosa e uma solução de ácido sulfúrico aquosa.

O número de lavagens da mistura de reação não é particularmente limitado. A mistura de reação contendo o composto representado pela fórmula (3) que foi lavado com água, uma solução álcali aquosa, ou uma solução ácida aquosa pode ser submetida à desidratação com sulfato de sódio, sulfato de magnésio, ou similares.

A mistura de reação contendo o composto representado pela fórmula (3) que foi lavada com água, uma solução álcali aquosa, uma solução ácida aquosa, ou uma solução salina; ou a mistura de reação que foi desidratada com sulfato de sódio, sulfato de magnésio, ou similares podem ser diretamente usados sem processamento adicional, por exemplo, em conversão em pirazol. Alternativamente, tal mistura de reação pode ser usada após a destilação do solvente. Alternativamente, tal mistura de reação pode ser usada após a purificação da mesma por recristalização, reprecipitação, lavando com solvente, destilação ou

similares.

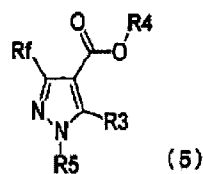
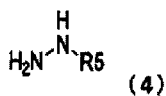
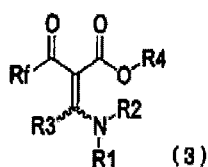
O solvente para uso na recristalização, reprecipitação ou lavagem com solvente não é particularmente limitado, a tal ponto que não se decompõe ao composto representado pela fórmula (3). Os exemplos específicos do solvente para uso na recristalização, reprecipitação, ou lavagem com o solvente incluem água; solventes de halogênio, tais como diclorometano, clorofórmio e 1,2-dicloroetano; solventes aromáticos, tais como benzeno, tolueno, xileno e anisol; solventes de éter, tais como éter dietílico, éter diisopropílico e 1,2-dimetóxietano; solventes de álcool, tais como metanol, etanol e álcool isopropílico; solventes de hidrocarboneto, tais como heptano, hexano e ciclohexano; solventes de éster, tais como acetato de etila, acetato de isopropila e acetato de butila; solventes de nitrila, tais como acetonitrila e propionitrila; e solventes de cetona, tal como metil isobutil cetona. Estes solventes podem ser usados singularmente ou em uma mistura de dois ou mais tipos do mesmo em uma razão arbitrária. A quantidade do solvente a ser usado não é particularmente limitada a tal ponto que é determinada de acordo com o nível desejado de rendimento ou pureza. Em geral, o peso do solvente é preferivelmente 1 vez ou mais e 40 vezes ou menos o peso do composto representado pela fórmula (3).

O método para produzir o composto representado pela fórmula (3) de acordo com a presente invenção pode ser preferivelmente aplicado a um grupo composto do composto representado pela fórmula (2), em que R1 e R2 cada um independentemente representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6

átomos de carbono, ou juntos representam um grupo atômico que forma um anel de 5 ou 6 membros contendo 0 ou 1 heteroátomo com o átomo de nitrogênio ao qual R1 e R2 são ligados, e R3 representa um átomo de hidrogênio. Além
5 disso, este método pode ser preferivelmente aplicado a um grupo composto em que R1 e R2 cada um independentemente representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, R3 representa hidrogênio, e R4 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono. Além disso, este
10 método pode ser preferivelmente aplicado a um grupo composto de fórmula (1) em que Rf representa um grupo trifluorometil ou um grupo difluorometil, R1 e R2 respectivamente representa um grupo metil, R3 representa um átomo de hidrogênio e R4 representa um grupo metil ou um
15 grupo etil.

O método para produzir o composto representado pela fórmula (3) de acordo com a presente invenção é caracterizado em que o derivado de ácido alquil carboxílico contendo flúor representado pela fórmula (1) que é
20 conveniente para manipular pode ser usado como uma material de partida. Desse modo, é possível fornecer um método de produção do composto representado pela fórmula (3) que é conveniente e praticável em escala industrial.

O método para produzir um derivado de éster de ácido
25 pirazolcarboxílico contendo flúor representado pela seguinte fórmula (5) de acordo com a presente invenção compreende um processo de reagir um composto representado pela seguinte fórmula (3) com um composto representado pela seguinte fórmula (4) e outros processos, tal como um
30 processo pós-tratamento, se necessário.



Nas fórmulas, Rf representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono que é substituído por pelo menos um átomo de flúor. R1 e R2 cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, um grupo arilalquila que pode ser substituído, ou um grupo acila tendo de 1 a 6 átomos de carbono que pode ser substituído, ou juntos representam um grupo atômico que forma um anel de 5 ou 6 membros contendo 0 ou 1 heteroátomo com o átomo de nitrogênio ao qual R1 e R2 são ligados. R3 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, ou um grupo arilalquila que pode ser substituído. R4 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, ou um grupo arilalquila que pode ser substituído. R5 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, ou um grupo arilalquila que pode ser substituído.

No seguinte, o composto representado pela fórmula (4) será descrito em detalhe.

O grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono em R5 na fórmula (4) tem a mesma definição que o grupo alquila

tendo de 1 a 6 átomos de carbono em Rf na fórmula (1).

O grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono para R5 na fórmula (4) tem a mesma definição que o grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono em R1 e R2 na fórmula (2). O grupo arila que pode ser substituído por R5 na fórmula (4) tem a mesma definição que o grupo arila que pode ser substituído em R1 e R2 na fórmula (2). O grupo arilalquila que pode ser substituído em R5 na fórmula (4) tem a mesma definição que o grupo arilalquila que pode ser substituído em R1 e R2 na fórmula (2).

A quantidade de uso do composto representado pela fórmula (4) na presente invenção não é particularmente limitada a tal ponto que é 0,9 equivalente ou mais com relação ao composto representado pela fórmula (3). De um ponto de vista econômico, entretanto a quantidade do composto representado pela fórmula (4) pode ser 0,9 equivalente ou mais e 3 equivalentes ou menos com relação ao composto representado pela fórmula (3).

O composto representado pela fórmula (4) pode ser produtos comercialmente disponíveis ou pode ser produzido por métodos conhecidos.

O método para produzir o composto representado pela fórmula (4) de acordo com a presente invenção pode ser preferivelmente aplicado a um grupo composto em que R5 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono. Além disso, este método pode ser preferivelmente aplicado a um composto em que R5 representa um grupo metil.

No seguinte, a fórmula (5) será descrita em detalhe. Rf na fórmula (5) tem a mesma definição que Rf na fórmula (1). R3, R4 e R5 na fórmula (5) tem a mesma definição como

representa R3, R4 e R5 na fórmula (2).

O processo de reagir o composto representado pela fórmula (3) com o composto representado pela fórmula (4) pode ser qualquer um de um método para carregar o composto representado pela fórmula (3) no composto representado pela fórmula (4), ou um método para carregar o composto representado pela fórmula (4) no composto representado pela fórmula (3). O tipo carregado pode ser um pó carregado, adição gota a gota, ou similar. Aqui, o composto representado pela fórmula (3) ou fórmula (4) pode ser dissolvido ou suspenso em um solvente apropriado antes do uso.

Um solvente pode ser usado nesta reação. Não há nenhuma limitação particular ao solvente a ser usado, a tal ponto que a reação prossegue. Os exemplos específicos do solvente para uso incluem solventes de halogênio, tais como diclorometano, clorofórmio e 1,2-dicloroetano; solventes aromáticos, tais como benzeno, tolueno, xileno e anisol; solventes de éter, tais como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetóxietano, tetrahidrofurano e dioxano; solventes de hidrocarboneto, tais como heptano, hexano e ciclohexano; solventes de éster, tais como acetato de etila, acetato de isopropila e acetato de butila; solventes de amida, tais como N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilformamida e N,N-dimetilacetamida, solventes de ureia, tais como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona; solventes de óxido de sulfonila, tal como dimetil sulfóxido; solventes de cetona, tal como metil isobutil cetona; e água. Estes solventes podem ser usados singularmente ou em uma mistura

de dois ou mais tipos do mesmo em razão arbitrária.

A quantidade do solvente a ser usada não é particularmente limitada. Em geral, o peso do solvente é preferivelmente 3 vezes ou mais 40 vezes ou menos o peso do
5 composto representado pela fórmula (3).

A temperatura de reação não é particularmente limitada a tal ponto que a reação desejada prossegue, mas é geralmente de -40°C a 150°C ou não mais do que o ponto de ebulição do solvente.

10 O pós-tratamento da mistura de reação contendo o composto representado pela fórmula (5) pode ser realizado sem limitação particular a tal ponto que o composto representado pela fórmula (5) não se decompõe. No seguinte, exemplos específicos do método de pós-tratamento serão
15 descritos.

Com relação a uma mistura de reação onde um solvente de sistema bicamada consistindo de um solvente orgânico incompatível com água e água é um solvente de reação, a camada orgânica contendo o composto representado pela
20 fórmula (5) pode ser um obtido por uma separação de líquido.

Com relação a uma mistura de reação onde um solvente de sistema único consistindo de um solvente orgânico compatível com água e água é um solvente de reação, um
25 solvente orgânico é destilado sob pressão reduzida, e o composto representado pela fórmula (5) pode ser então extraído pelo solvente orgânico que foi separado da água.

Com relação a uma mistura de reação onde um solvente orgânico incompatível com água é um solvente de reação, o
30 composto representado pela fórmula (5) pode ser obtido

diretamente por destilação do solvente sob pressão reduzida. Antes da destilação do solvente, uma operação de separação de líquido a ser descrita em diante será realizada.

5 Com relação a uma mistura de reação onde um solvente orgânico compatível com água é um solvente de reação, o composto representado pela fórmula (5) pode ser obtido diretamente por destilação do solvente sob pressão reduzida. Após a destilação do solvente, uma operação de
10 separação de líquido a ser descrita em seguida pode ser realizada ao adicionar água ao solvente orgânico separado da água.

Com relação a uma mistura de reação onde a água é um solvente de reação, quando o composto representado pela
15 fórmula (5) é precipitado, o precipitado resultante pode ser coletado por filtração. Quando o composto correspondente não é precipitado, a extração pode ser realizada ao adicionar o solvente orgânico separado da água.

20 A camada orgânica contendo o composto representado pela fórmula (5) pode ser lavado com água, uma solução ácida aquosa, uma solução álcali aquosa, ou uma solução salina. Não há nenhuma limitação particular à frequência de lavagem, sequência de lavagem e similar, a tal ponto que o
25 composto não se decompõe.

A solução ácida aquosa ou solução álcali aquosa para uso na lavagem não é particularmente limitada a tal ponto que não decompõe o composto representado pela fórmula (5). Em geral, os exemplos da solução ácida aquosa incluem uma
30 solução de ácido clorídrico aquosa e uma solução de ácido

sulfúrico aquosa; e exemplos da solução álcali aquosa incluem uma solução de hidrogênio carbonato de sódio aquosa, uma solução de carbonato de sódio aquosa, uma solução de hidróxido de sódio aquosa, uma solução de
5 hidrogênio carbonato de potássio aquosa, uma solução de carbonato de potássio aquosa e uma solução de hidróxido de potássio.

A camada orgânica contendo o composto representado pela fórmula (5) pode ser submetida à desidratação com
10 sulfato de sódio, sulfato de magnésio ou similar.

A camada orgânica contendo o composto representado pela fórmula (5) pode ser usado diretamente sem processamento adicional, por exemplo, em um processo de hidrólise. Alternativamente, o composto pode ser submetido
15 à hidrólise após destilação do solvente sob pressão reduzida.

A fim de melhorar a pureza do composto representado pela fórmula (5), destilação, recristalização, reprecipitação, lavagem com solvente ou similar pode ser
20 realizado. O solvente para uso na recristalização, reprecipitação, ou lavagem com solvente não é particularmente limitado, a tal ponto que não decomponha o composto representado pela fórmula (5).

Os exemplos específicos do solvente para uso na
25 recristalização, reprecipitação, ou lavagem com solvente incluem solventes de halogênio, tais como diclorometano, clorofórmio e 1,2-dicloroetano; solventes aromáticos, tais como benzeno, tolueno, xileno e anisol; solventes de éter, tais como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-
30 dimetóxietano, tetrahydrofurano e dioxano; solventes de

álcool, tais como metanol, etanol e álcool isopropílico; solventes de hidrocarboneto, tais como heptano, hexano e ciclohexano; solventes de éster, tais como acetato de etila, acetato de isopropila e acetato de butila; solventes de nitrila, tais como acetonitrila e propionitrila; solventes de cetona, tal como metil isobutil cetona; e água. Estes solventes podem ser usados singularmente ou em uma mistura de dois ou mais tipos do mesmo em razão arbitrária.

10 A quantidade do solvente a ser usada não é particularmente limitada, a tal ponto que é determinada de acordo com o nível desejado de rendimento ou pureza. Em geral, o peso do solvente é preferivelmente 1 vez ou mais e 40 vezes ou menos o peso do composto representado pela
15 fórmula (5).

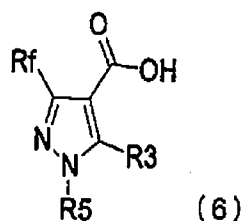
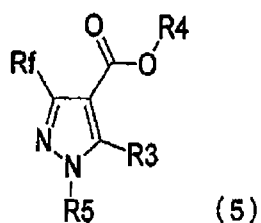
O método para produzir o composto representado pela fórmula (5) de acordo com a presente invenção pode ser preferivelmente aplicado a um grupo composto em que R1 e R2 cada um independentemente representa um grupo alquila tendo
20 de 1 a 6 átomos de carbono, ou um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono ou juntos representam um grupo atômico que forma um anel de 5 ou 6 membros contendo 0 ou 1 heteroátomo com o átomo de nitrogênio ao qual R1 e R2 são ligados, e R3 representa um átomo de hidrogênio. Além
25 disso, este método pode ser preferivelmente aplicado a um grupo composto em que R1 e R2 cada um independentemente representa um grupo alquila de 1 a 6 átomos de carbono, R3 representa um átomo de hidrogênio, R4 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, e R5 representa
30 um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono. Além

disso, este método pode ser preferivelmente aplicado a um grupo composto em que Rf representa um grupo trifluorometil ou um grupo difluorometil, R1 e R2 respectivamente representa um grupo metil, R3 representa um átomo de
 5 hidrogênio, R4 representa um grupo metil ou um grupo etil, e R5 representa um grupo metil.

O método para produzir o derivado de éster de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor representado pela fórmula (5) de acordo com a presente invenção é caracterizado ao
 10 reagir o composto representado pela fórmula (3) preparado de acordo com o método acima mencionado para produzir um derivado de ácido acilacético contendo flúor representado pela fórmula (3) com o composto representado pela fórmula (4). Desse modo, é possível fornecer um método de produção
 15 do composto representado pela fórmula (5) que é praticável em uma maneira conveniente com um alto rendimento em uma escala industrial.

O método para produzir um derivado de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor representado pela
 20 seguinte fórmula (6) de acordo com a presente invenção inclui um processo de hidrolisar o composto representado pela seguinte fórmula (5). Além disso, este método pode incluir outros processos, tal como um processo pós-tratamento, se necessário.

25



30

Nas fórmulas, Rf representa um grupo alquila tendo de

1 a 6 átomos de carbono que é substituído por pelo menos um átomo de flúor. R3 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, ou um grupo arilalquila que pode ser substituído. R4 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído ou um grupo arilalquila que pode ser substituído. R5 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, ou um grupo arilalquila que pode ser substituído.

No seguinte, o composto representado pela fórmula (6) será descrito em detalhe. Rf na fórmula (6) tem a mesma definição que Rf na fórmula (1). R3 e R5 na fórmula (6) tem a mesma definição como representado R3 e R5 na fórmula (2).

No processo de hidrólise do composto representado pela fórmula (5) na presente invenção, pelo menos a água é reagida com o composto representado pela fórmula (5), mais é preferido usar um ácido ou um a base, além da água.

Primeiro, a reação de hidrólise será descrita a qual o composto representado pela fórmula (5) e a água são reagidos sob condições ácidas, e o produto de reação é convertido no composto representado pela fórmula (6).

A quantidade de água a ser usada não é particularmente limitada a tal ponto que é 1 equivalente ou mais com relação ao composto representado pela fórmula (5). Além disso, a água pode ser usada como um solvente. Não há nenhuma limitação particular à quantidade do solvente, a

tal ponto que o número de equivalente especificado acima é satisfeito. Em geral, o limite superior do mesmo pode ser 40 vezes ou menos o peso do composto representado pela fórmula (5).

- 5 O ácido a ser usado não é particularmente limitado a tal ponto que a reação prossegue e é um ácido orgânico ou inorgânico.

Exemplos específicos do ácido orgânico incluem ácidos sulfônicos, tais como ácido metano sulfônico e ácido
10 tolueno sulfônico, ácidos carboxílicos, tais como ácido tricloroacético e ácido trifluoroacético e similares.

Exemplos específicos do ácido inorgânico incluem ácido clorídrico, ácido brômico, ácido sulfúrico e similares.

- A quantidade do ácido a ser usada não é
15 particularmente limitada a tal ponto que a reação desejada prossegue. Em geral, a quantidade do ácido é 0,1 equivalente ou mais com relação ao composto representado pela fórmula (5).

Na presente invenção um solvente pode ser usado, se
20 necessário. Exemplos do solvente incluem solventes de ácido carboxílico, tal como ácido acético; solventes de álcool, tais como metanol, etanol, propanol, álcool isopropílico e butanol; solventes de éter, tais como tetrahidrofurano e dioxano; e água. Estes solventes podem ser usados
25 singularmente ou em uma mistura de dois ou mais tipos do mesmo em uma razão arbitrária.

- A quantidade do solvente a ser usada não é particularmente limitada. Em geral, o peso do solvente é preferivelmente 3 vezes ou mais e 40 vezes ou menos o peso
30 do composto representado pela fórmula (5).

A temperatura de reação não é particularmente limitada a tal ponto que a reação desejada prossegue, mais é geralmente de 0°C a 150°C ou não mais do que o ponto de ebulição do solvente.

5 Não há nenhuma limitação particular ao método pós-tratamento da mistura de reação contendo o composto representado pela fórmula (6) obtido sob condições ácidas pode ser realizado sem limitação particular a tal ponto que o produto desejado, isto é, o composto representado pela
10 fórmula (6) não se decompõe. No seguinte, exemplos específicos do método pós-tratamento será descrito.

Quando o composto representado pela fórmula (6) é precipitado da mistura de reação ou da mistura de reação destilada de solvente, o precipitado resultante é coletado
15 por filtração.

A mistura de reação ou a mistura de reação destilada de solvente pode ser submetida à separação de líquido. Aqui, se necessário, água ou um solvente orgânico pode ser adicionado. A água para uso na separação de líquido pode
20 conter um sal, tal como cloreto de sódio. Não há nenhuma limitação particular à frequência de separação de líquido.

Exemplos específicos do solvente orgânico incluem solventes de halogênio, tais como diclorometano, clorofórmio e 1,2-dicloroetano; solventes aromáticos, tais
25 como benzeno, tolueno, xileno e anisol; solventes de éter, tais como éter dietílico e éter diisopropílico; solventes de hidrocarboneto, tais como heptano, hexano e ciclohexano; e solventes de éster, tais como acetato de etila, acetato de isopropila e acetato de butila. Estes solventes podem
30 ser usados singularmente ou em uma mistura de dois ou mais

tipos do mesmo em uma razão arbitrária.

A quantidade do solvente orgânico a ser usada não é particularmente limitada. Em geral, o peso do solvente orgânico é preferivelmente 1 vez ou mais e 40 vezes ou
5 menos o peso do composto representado pela fórmula (6).

A camada orgânica contendo o composto representado pela fórmula (6) obtida pela separação de líquido pode ser submetida à desidratação com sulfato de sódio, sulfato de magnésio ou similar.

10 A camada orgânica contendo o composto representado pela fórmula (6) obtida pela separação de líquido, ou a camada orgânica submetida à desidratação com sulfato de sódio, sulfato de magnésio ou similar é submetida a destilação de solvente sob pressão reduzida e o composto
15 desejado pode ser obtido.

Além disso, dependendo da pureza desejada, o composto obtido pode ser adicionalmente purificado por recristalização, reprecipitação, lavagem com solvente, destilação ou similar.

20 O solvente para o uso na recristalização, reprecipitação ou lavagem com solvente não é particularmente limitado, a tal ponto que não decompõe o composto representado pela fórmula (6).

Exemplos específicos do solvente para o uso na
25 recristalização, reprecipitação ou lavagem com solvente incluem solventes de halogênio, tais como diclorometano, clorofórmio e 1,2-dicloroetano; solventes aromáticos, tais como benzeno, tolueno, xileno e anisol; solventes de éter, tais como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-
30 dimetóxietano, tetrahidrofurano e dioxano; solventes de

álcool, tais como metanol, etanol e álcool isopropílico; solventes de hidrocarboneto, tais como heptano, hexano e ciclohexano; solventes de éster, tais como acetato de etila, acetato de isopropila e acetato de butila; solventes
5 de nitrila, tais como acetonitrila e propionitrila; e água. Estes solventes podem ser usados singularmente ou em uma mistura de 2 ou mais tipos do mesmo em uma razão arbitrária.

A quantidade do solvente a ser usada não é
10 particularmente limitada a tal ponto que é determinada de acordo com um nível desejado de rendimento ou pureza. Em geral, o peso do solvente é preferivelmente 1 vez ou mais e 40 vezes ou menos o peso do composto representado pela fórmula (6).

15 Em seguida, a reação de hidrólise será descrita na qual o composto representado pela fórmula (5) é reagido com água sob condições alcalinas e é convertido no composto representado pela fórmula (6).

A quantidade de água a ser usada não é particularmente
20 limitada a tal ponto que é 1 equivalente ou mais com relação ao composto representado pela fórmula (5). Além disso, a água pode ser usada como um solvente. Não há nenhuma limitação particular para a quantidade do solvente, a tal ponto que o número equivalente especificado acima é
25 satisfeito. Em geral, o limite superior do mesmo pode ser 40 vezes ou menos o peso do composto representado pela fórmula (5).

A base a ser usada não é particularmente limitada a
tal ponto que a reação prossegue, e é uma base orgânica ou
30 inorgânica.

Exemplos específicos da base orgânica incluem alcóxidos de metal, tais como metóxido de sódio e etóxido de sódio, aminas secundárias, tal como diisopropil amina, aminas terciárias tais como trietilamina, tributilamina, 5 trioctilamina, diisopropiletilamina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, e aminas aromáticas, tais como piridina, colidina, lutidina e 4-dimetilaminopiridina.

Exemplos específicos da base inorgânica incluem 10 hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidrogênio carbonato de sódio, hidrogênio carbonato de potássio, carbonato de sódio e carbonato de potássio.

Estas bases podem ser usadas singularmente ou em uma 15 mistura de 2 ou mais tipos em uma razão arbitrária.

A quantidade da base a ser usada não é particularmente limitada a tal ponto que a reação desejada prossegue. Em geral, a quantidade do ácido pode ser 1 equivalente ou mais e 20 equivalentes ou menos com relação ao composto 20 representado pela fórmula (5).

Se necessário, um solvente pode ser usado na reação. Exemplos do solvente incluem solventes de álcool, tais como metanol, etanol, propanol, álcool isopropílico e butanol; solventes de éter, tais como tetrahidrofurano e dioxano; e 25 água. Estes solventes podem ser usados singularmente ou em uma mistura de dois ou mais tipos do mesmo em uma razão arbitrária.

A quantidade do solvente a ser usada não é particularmente limitada. Em geral, o peso do solvente é 30 preferivelmente 3 vezes ou mais e 40 vezes ou menos o peso

do composto representado pela fórmula (5).

A temperatura de reação não é particularmente limitada a tal ponto que a reação desejada prossegue, mais é geralmente de 0°C a 150°C ou não mais do que o ponto de
5 ebulição do solvente.

Não há nenhuma limitação particular ao método pós-tratamento da mistura de reação contendo o composto representado pela fórmula (6) obtida sob condições alcalinas a tal ponto que o produto desejado, isto é, o
10 composto representado pela fórmula (6) não se decompõe. No seguinte, exemplos específicos do método pós-tratamento serão descritos.

O composto representado pela fórmula (6) preparado sob condições alcalina está na forma de um sal na mistura de
15 reação. Quando o sal é precipitado na mistura de reação, o precipitado resultante pode ser coletado por filtração. Por outro lado, quando o sal não é precipitado as impurezas podem ser removidas por separação de líquido com adição de um solvente orgânico separável da água. Antes da operação
20 de separação de líquido, o solvente pode ser removido por destilação sob pressão reduzida, ou água ou uma solução aquosa contendo cloreto de sódio pode ser adicionada.

Ao adicionar um ácido ao sal coletado por filtração, o sal contido na mistura de reação purificado por separação
25 de líquido, ou o sal contido na mistura de reação não tratada, o sal correspondente pode ser convertido no composto representado pela fórmula (6).

Exemplos do ácido incluem ácidos orgânicos, tais como ácido metano sulfônico e ácido sulfônico, e ácidos
30 inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido brômico e

ácido sulfúrico.

A quantidade de ácido a ser usado não é particularmente limitada a tal ponto que é pelo menos 1 equivalente com relação à base usada na reação.

5 Com relação a um método de obtenção do composto representado pela fórmula (6) preparado por adição de ácido, quando o composto é precipitado da mistura de reação, o precipitado resultante é coletado por filtração. Além disso, apesar da precipitação, o composto pode ser
10 extraído com um solvente orgânico. O composto pode ser obtido ao submeter a camada orgânica extraída à destilação de solvente sob pressão reduzida. Antes da destilação sob pressão reduzida, a desidratação pode ser realizada com sulfato de sódio, sulfato de magnésio, ou similar.

15 Dependendo da pureza desejada, o composto obtido pode ser adicionalmente purificado por recristalização, reprecipitação, lavagem com solvente, destilação, ou similares.

O solvente para o uso na recristalização,
20 reprecipitação, ou lavagem com solvente não é particularmente limitado, a tal ponto que o composto representado pela fórmula (6) não é decomposto.

Exemplos específicos do solvente para o uso na recristalização, reprecipitação, ou lavagem com solvente
25 incluem água; solventes de halogênio, tais como diclorometano, clorofórmio e 1,2-dicloroetano; solventes aromáticos, tais como benzeno, tolueno, xileno e anisol; solventes de éter, tais como éter dietílico, éter diisopropílico, 1,2-dimetóxietano, tetrahidrofurano e
30 dioxano; solventes de álcool, tais como metanol, etanol e

álcool isopropílico; solventes de hidrocarboneto, tais como heptano, hexano e ciclohexano; solventes de éster, tais como acetato de etila, acetato de isopropila e acetato de butila; e solventes de nitrila, tais como acetonitrila e propionitrila. Estes solventes podem ser usados singularmente ou em uma mistura de dois ou mais tipos do mesmo em uma razão arbitrária.

A quantidade do solvente a ser usada não é particularmente limitada a tal ponto que é determinada de acordo com um nível desejado de rendimento ou pureza. Em geral, o peso do solvente é preferivelmente 1 vez ou mais e 40 vezes ou menos o peso do composto representado pela fórmula (6).

O método para produzir o composto representado pela fórmula (6) de acordo com a presente invenção por ser preferivelmente aplicado a um grupo composto em que R1 e R2 cada um independentemente representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, ou um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, ou juntos representam um grupo atômico que forma um anel de 5 ou 6 membros contendo 0 ou 1 heteroátomo com o átomo de nitrogênio ao qual R1 e R2 são ligados, e R3 representa um átomo de hidrogênio. Este método pode ser preferivelmente aplicado a um grupo composto em que R1 e R2 cada um independentemente representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, R3 representa um átomo de hidrogênio, R4 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, e R5 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono. Além disso, este método pode ser preferivelmente aplicado a um grupo composto em que Rf

representa um grupo trifluorometil ou um grupo difluorometil, R1 e R2 respectivamente representa um grupo metil, R3 representa um grupo hidrogênio, R4 representa um grupo metil ou um grupo etil, e R5 representa um grupo metil.

O método para produzir o derivado de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor representado pela fórmula (6) de acordo com a presente invenção é caracterizado por incluir um processo de hidrolisar o composto representado pela seguinte fórmula (5) preparada de acordo com o método mencionado acima para produzir um derivado de éster de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor de acordo com a presente invenção. Desse modo, é possível convenientemente produzir o composto representado pela fórmula (6) em uma escala industrial.

De acordo com a descrição prévia, tornou-se possível fornecer um método para produzir um derivado de ácido acilacético contendo flúor usando um derivado de ácido alquil carboxílico contendo flúor, e métodos para produzir derivado de éster de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor e um derivado de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor, usando o derivado de ácido acilacético contendo flúor .

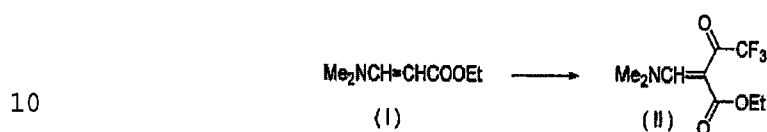
EXEMPLOS

No seguinte, a presente invenção será descrita em mais detalhe com referência aos exemplos, mas a presente invenção não é limitada a mesma. Em seguida, acrilato de etil 3-(dimetilamino) é referido como o Composto (I), acrilato de etil 3-dimetilamino-2-trifluoroacetil é referido como o Composto (II), etil 1-metil-3-

(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxilato é referido como o Composto (III), ácido 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxílico é referido como o Composto (IV) e uma cromatografia líquida de alta eficiência é referida como HPLC.

[Exemplo 1]

A síntese do Composto (II) usando oxalilcloreto como um agente halogenante



75 ml de tolueno contendo 6,28 g de Composto (I) e 8,87 g de trietilamina foram resfriados com gelo, e 5,0 g de ácido trifluoroacético foram adicionados gota a gota à mesma. A mistura foi agitada por 15 min sob gelo, e 25 ml de tolueno contendo 5,58 g de oxalilcloreto foram adicionados gota a gota à mesma. Após agitação contínua por 2 h na mesma temperatura, a mistura de reação foi observada por HPLC, e o resultado mostrou que o rendimento da reação do Composto (II) foi 83%.

20 Então, a água foi adicionada à mistura de reação para separação de líquido. A camada orgânica separada foi lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada, e então seca sobre sulfato de sódio. Após a remoção de sulfato de sódio, o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e hexano 25 foi adicionado ao resíduo, seguido por agitação. O precipitado foi filtrado para render 7,64 g (rendimento: 78%) de Composto (II) como um sólido castanho claro.

<Dados de material de Composto (II)>

¹HNMR(CDCl₃) δ1,31 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,90 (3H, s), 3,33 (3H, s), 4,22 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,69 (1H, s).

30

[Exemplo Comparativo 1]

Síntese do Composto (II) onde o Composto (I) foi carregado no último estágio. Sob gelo, 25 ml de tolueno contendo 5,57 g de oxalilcloreto foram adicionados gota a gota a 50 ml de tolueno contendo 5,0 g de ácido trifluoroacético. A mistura foi agitada por 15 min na mesma temperatura, e 8,87 g de trietilamina foram cuidadosamente adicionados gota a gota à mesma. Após agitação por outra 1,5 h na mesma temperatura, 25 ml de tolueno contendo 6,28 g de Composto (I) foram adicionados gota a gota à mesma, seguido por agitação por 2 h. A mistura de reação foi observada por HPLC e o resultado mostrou que o rendimento de reação do Composto (II) foi somente 23%.

[Exemplo Comparativo 2]

Síntese do Composto (II) onde ácido trifluoroacético foi carregado no último estágio. Sob gelo, 25 ml de tolueno contendo 5,57 g de oxalilcloreto foram adicionados gota a gota a 50 ml de tolueno contendo 8,87 g de trietilamina e 6,28 g de Composto (I). Então, 25 ml de tolueno contendo 5,0 g de ácido trifluoroacético foram adicionados gota a gota à mesma, seguido por agitação por 2 h sob gelo. A mistura de reação foi observada por HPLC e o resultado mostrou que o rendimento de reação do Composto (II) foi traço.

[Exemplo Comparativo 3]

Síntese do Composto (II) onde trietilamina foi carregada no último estágio. Sob gelo, 25 ml de tolueno contendo 5,57 g de oxalilcloreto foram adicionados gota a gota a 50 ml de tolueno contendo 5,0 g de ácido trifluoroacético e 6,28 g do Composto (I). Então, 25 ml de

tolueno contendo 8,87 g de trietilamina foram adicionados gota a gota à mesma, seguido por agitação por 2h sob gelo. A mistura de reação foi observada por HPLC e o resultado mostrou que o rendimento de reação do Composto (II) foi apenas 9%.

Destes resultados, descobriu-se que um derivado de éster de ácido acilacético contendo flúor pode ser convenientemente e eficientemente produzido ao adicionar um agente halogenante a uma mistura contendo uma base, ácido alquil carboxílico contendo flúor e um derivado de éster acrílico.

[Exemplo 2]

Síntese do Composto (II) usando fosfogênio como um agente halogenante. 65 g de tolueno contendo 6,28 g de Composto (I) e 8,87 g de trietilamina foram resfriados com gelo, 5,0 g de ácido trifluoroacético foi adicionado gota a gota.

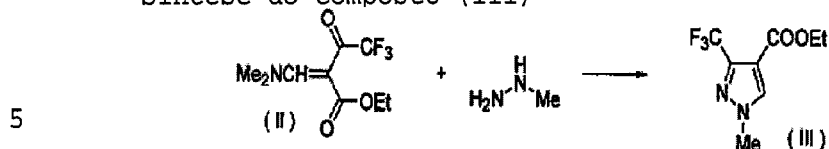
Subsequentemente, 10,0 g de fosfogênio foram permitidos passar através da mistura de reação, a temperatura do resultante foi permitida aumentar para a temperatura ambiente, seguido por agitação por 2h. Nitrogênio foi então permitido passar através da mistura de reação por 1,5h.

Então, água foi adicionada à mistura de reação para separação de líquido. A camada orgânica separada foi lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada e então seca sobre sulfato de sódio, seguido por filtração. O filtrado foi concentrada sob pressão reduzida, e hexano foi adicionado ao resíduo, seguido por agitação suficiente. O precipitado foi filtrado para render 8,89 g (rendimento:

85%) do Composto (II) como um sólido amarelo claro.

[Exemplo 3]

Síntese do Composto (III)



Sob gelo, 50 ml de tolueno contendo 5,0 g de Composto (II) obtido no exemplo 2 dissolvido no mesmo, foram adicionados gota a gota em 10 ml de água contendo 1,18 g de metil hidrazina. Após agitação por 2h, a camada orgânica foi separada, seguida por separação de líquido com 0,5 mol/l de ácido clorídrico e então com uma solução de bicarbonato de sódio, saturado. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio seguido por filtração. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Hexano foi adicionado ao resíduo seguido por agitação. O precipitado foi filtrado para render 3,36 g (rendimento: 72%) do Composto (III) como um sólido branco.

10

15

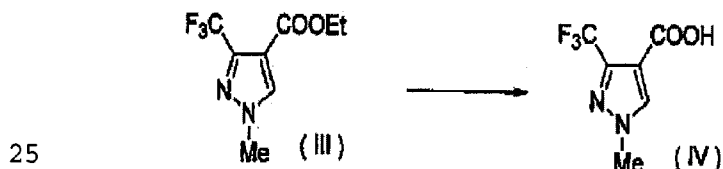
<Dados materiais Composto (III)>

$^1\text{HNMNR}(\text{CDCl}_3)$ δ 1,35 (3H, t, J=7,3 Hz), 3,97 (3H, s), 4,32 (2H, q, J=7,3 Hz), 7,92 (1H, s).

20

[Exemplo 4]

Síntese do Composto (IV)



3,18 g do Composto (III) obtido pelo método do exemplo 3 foram adicionados à 20 ml de água contendo 1,15 g de hidróxido de sódio dissolvido no mesmo, seguido por aquecimento a 60°C. A mistura foi agitada por 2h, e então resfriada em temperatura ambiente. Então, ácido clorídrico

30

concentrado foi adicionado para conseguir pH 1,0 seguido por agitação por outra 1h. O precipitado foi filtrado para render 2,51 g (rendimento:90%) do Composto (IV) como um sólido branco.

5 <Dados materiais do Composto (IV)>

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ 3,93 (3H, s), 8,45 (1H, s).

Aplicabilidade industrial

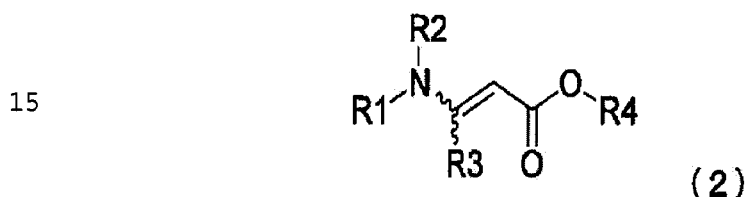
A presente invenção permite um método para produzir um derivado de ácido acilacético contendo flúor e um método
10 para produzir um derivado de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor usando o derivado de ácido acilacético contendo flúor. Os presentes métodos são também apropriados como um método de produção industrial devido à conveniência de operação ao não usar reagentes que podem causar
15 problemas sob produção em massa. Além disso, o derivado pirazol contendo flúor do derivado de ácido acilacético contendo flúor pode servir como uma matéria bruta importante de germicidas agrícolas/hortícolas e similares. Respectivamente, a presente invenção é
20 industrialmente vantajosa e assim tem um grande potencial em campos farmacêuticos e agroquímicos.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para produzir um derivado de ácido acilacético contendo flúor representado pela fórmula (3) seguinte caracterizado pelo fato de que compreende obter
 5 uma mistura contendo uma base, um composto representado pela fórmula (1) seguinte e um composto representado pela fórmula (2) seguinte e adicionar um agente halogenante à mistura:



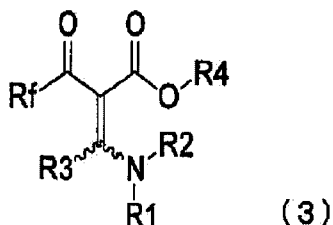
em que Rf representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono que é substituído por pelo menos um átomo de flúor;



em que R1 e R2 cada um independentemente representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, um grupo arilalquila que pode ser substituído, ou um grupo acila tendo de 1 a 6 átomos de carbono que pode ser substituído, ou juntos representam um grupo atômico que forma um anel de 5 ou 6 membros contendo 0 ou 1 heteroátomo com o átomo de
 20 nitrogênio ao qual R1 e R2 são ligados; R3 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, ou um grupo arilalquila que pode ser substituído; e R4 representa
 25 um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo
 30

cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, ou um grupo arilalquila que pode ser substituído;

5



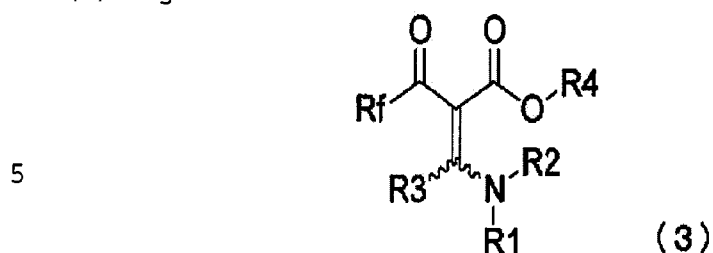
em que Rf, R1, R2, R3 e R4 tem as mesmas definições que acima.

10 2. Método para produzir um derivado de ácido acilacético contendo flúor, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R1 e R2 cada um independentemente representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6
15 átomos de carbono, ou juntos representam um grupo atômico que forma um anel de 5 ou 6 membros contendo 0 ou 1 heteroátomo com o átomo de nitrogênio ao qual R1 e R2 são ligados; R3 representa um átomo de hidrogênio.

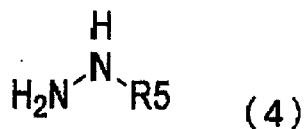
3. Método para produzir um derivado de ácido
20 acilacético contendo flúor, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que Rf representa um grupo trifluorometil, R1 e R2 respectivamente representam um grupo metil, e R4 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono.

25 4. Método para produzir um derivado de éster de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor representado pela seguinte fórmula (5) caracterizado pelo fato de que compreende reagir o composto representado pela fórmula (3) seguinte e preparado de acordo com o método de produção de
30 derivado de ácido acilacético contendo flúor da

reivindicação 1, com um composto representado pela fórmula
(4) seguinte:

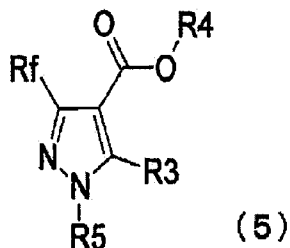


em que Rf representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono que é substituído por pelo menos 1 átomo de flúor; R1 e R2 cada um independentemente representa um
10 átomo de hidrogênio, um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, um grupo arilalquila que pode ser substituído, ou um grupo acila tendo de 1 a 6 átomos de carbono que pode ser substituído,
15 ou juntos representam um grupo atômico que forma um anel de 5 ou 6 membros contendo 0 ou 1 heteroátomo com o átomo de nitrogênio ao qual R1 e R2 são ligados; R3 representa um átomo de hidrogênio, um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de
20 carbono, um grupo arila que pode ser substituído, ou um grupo arilalquila que pode ser substituído; e R4 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído, ou um grupo arilalquila que
25 pode ser substituído;



em que R5 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6
30 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído,

ou um grupo arilalquila que pode ser substituído;



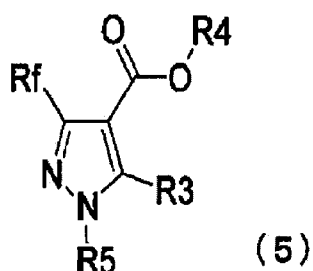
5

em que Rf, R3, R4 e R5 tem as mesmas definições que acima.

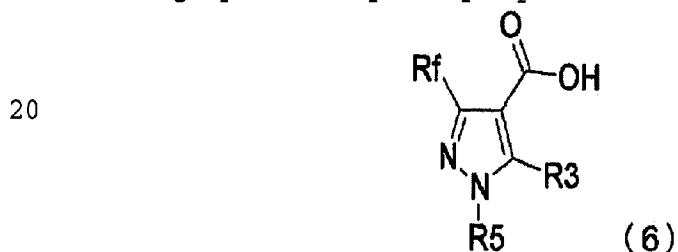
5. Método para produzir um derivado de éster de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R1 e R2 cada um independentemente representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, ou juntos representam um grupo atômico que forma um anel de 5 ou 6 membros contendo 0 ou 1 heteroátomo com o átomo de nitrogênio ao qual R1 e R2 são ligados; e R3 representa um átomo de hidrogênio.

6. Método para produzir um derivado de éster de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que Rf representa um grupo trifluorometil, R1 e R2 respectivamente representam um grupo metil, R4 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono e R5 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono.

7. Método para produzir um derivado de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor representado pela fórmula (6) seguinte caracterizado pelo fato de que compreende hidrolisar o composto representado pela seguinte fórmula (5) e preparado de acordo com o método de produção de derivado de éster de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor da reivindicação 4:



5 em que Rf representa um grupo alquila tendo de 1 a 6
 átomos de carbono que é substituído por pelo menos um átomo
 de flúor; R3 representa um átomo de hidrogênio, um grupo
 alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo
 cicloalquila tendo de 3 a 6 átomos de carbono, um grupo
 10 arila que pode ser substituído, ou um grupo arilalquila que
 pode ser substituído; R4 representa um grupo alquila tendo
 de 1 a 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de
 3 a 6 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser
 substituído, ou um grupo arilalquila que pode ser
 15 substituído; e R5 representa um grupo alquila tendo de 1 a
 6 átomos de carbono, um grupo cicloalquila tendo de 3 a 6
 átomos de carbono, um grupo arila que pode ser substituído,
 ou um grupo arilalquila que pode ser substituído;



em que Rf, R3 e R5 tem as mesmas definições que acima.

8. Método para produzir um derivado de ácido
 25 pirazolcarboxílico contendo flúor, de acordo com a
 reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R1 e R2
 cada um independentemente representa um grupo alquila tendo
 de 1 a 6 átomos de carbono ou um grupo cicloalquila tendo
 de 3 a 6 átomos de carbono, ou juntos representam um grupo
 30 atômico que forma um anel de 5 ou 6 membros contendo 0 ou 1

heteroátomo com o átomo de nitrogênio ao qual R1 e R2 são ligados; e R3 representa um átomo de hidrogênio.

9. Método para produzir um derivado de ácido pirazolcarboxílico contendo flúor, de acordo com a
5 reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que Rf representa um grupo trifluorometil, R1 e R2 respectivamente representam um grupo metil, R4 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono e R5 representa um grupo alquila tendo de 1 a 6 átomos de carbono.