



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112016011890-1 B1



(22) Data do Depósito: 25/11/2014

(45) Data de Concessão: 16/11/2021

(54) Título: PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE 5-FLUORO-1H-PIRAZÓIS

(51) Int.Cl.: C07D 231/16.

(30) Prioridade Unionista: 27/11/2013 EP 13194561.0.

(73) Titular(es): BAYER ANIMAL HEALTH GMBH.

(72) Inventor(es): SERGII PAZENOK; NORBERT LUI; CHRISTIAN FUNKE; ARND NEEFF; VADIM MIKHAILOVICH TIMOSHENKO; ELENA IVANOVNA KAMINSKAYA; YURIY GRIGORIEVICH SHERMOLOVICH.

(86) Pedido PCT: PCT EP2014075490 de 25/11/2014

(87) Publicação PCT: WO 2015/078846 de 04/06/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 25/05/2016

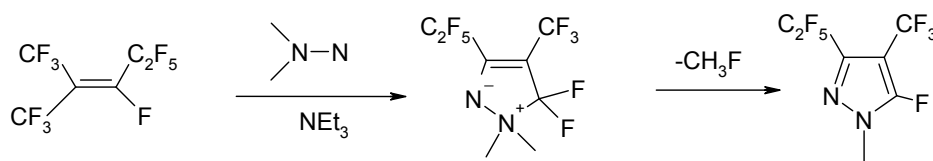
(57) Resumo: PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE 5-FLUORO-1H-PIRAZOLES. Um novo processo para a preparação de 5-fluoro-1H-pirazoles da fórmula geral (I) conforme descrito neste documento, resultante da reação de uma olefina com hidrazina na presença de água e uma base.

PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE 5-FLUORO-1H-PIRAZÓIS

[1] 5-fluoro-1H-pirazóis, em particular, 5-Fluoro-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol, são elementos básicos importantes para a preparação de produtos químicos de proteção à plantação, conforme descrito no documento WO 2010051926.

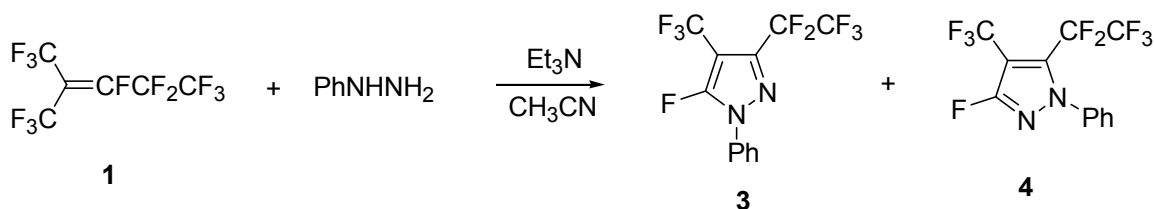
Nível de conhecimento:

[2] É conhecido que o 5-fluoro-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol pode ser preparado pelo tratamento do dímero de hexafluoropropeno com N,N-dimetil-hidrazina livre de água em dietil éter a -50 °C seguido pelo aquecimento do intermediário a 120 °C, I.L. Knunyants *et al.* Izv. Akad. Nauk SSSR, (1990) 2583-2589.



[3] Entretanto, essa transformação em duas etapas requer baixas temperaturas para a primeira etapa e resulta na formação de CH_3F durante a eliminação térmica na segunda etapa, o que torna esse processo caro, desfavorável ao meio ambiente e particularmente difícil para industrialização.

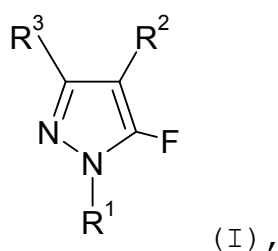
[4] A partir de perfluoro-2-metil-2-penten e fenil-hidrazina, na presença de trietilamina a -50 °C, 1-Fenilpirazol pode ser obtido em rendimento de 90% (SU 1456419). Furin et al. J.Fluor.Chem. 98(1999) 29 reportou que a reação de perfluoro-2-metil-2-penteno com fenil-hidrazina em CH_3CN produziu uma mistura de pirazóis isoméricos 3 e 4 em uma proporção 4:1.



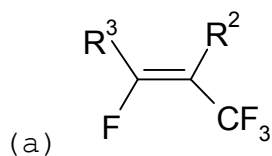
[5] Ainda que seja comercialmente disponível a baixo custo (especialmente na forma de suas soluções de água), o uso de monoalquil-hidrazinas para a síntese seletiva por região dos pirazóis citados é bem conhecido na arte antecedente. O problema

a ser solucionado por esta invenção era identificar um processo simples e seletivo para preparação de 5-fluoro-1*H*-pirazóis de fluoroalquenos disponíveis e hidrazinas monossustituídas que devem, em particular, ser responsáveis por um processo em escala industrial. Como uma vantagem adicional, este processo deve ter um perfil favorável em relação à segurança e produção de material residual indesejado.

[6] Surpreendentemente, os 5-fluoro-1*H*-pirazóis da fórmula geral (I)



podem ser preparados em pureza elevada e em processo curto e simples pela reação de uma olefina da fórmula geral (a)



com água, seguida pela reação com hidrazinas da fórmula (b)

$R^1\text{-NH-NH}_2$ (b) em que

R^1 é selecionado de $C_1\text{-C}_6$ alquil, cicloalquil, $C_5\text{-C}_{10}$ aril;

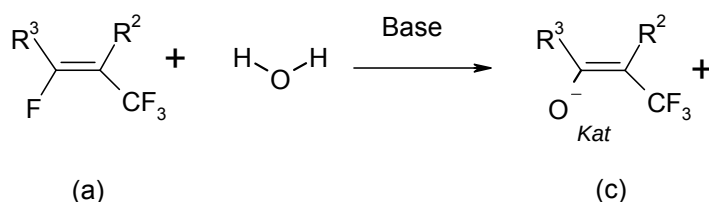
R^2 é uma parte de tri-halometil com pelo menos um átomo de flúor;
e

R^3 é selecionado de $C_1\text{-C}_5$ haloalquil como CF_3 , CF_2Cl , C_2F_5 , C_3F_7 , $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{Cl}$, CFC_1CF_3

[7] Surpreendentemente, foi constatado que a interação de fluoroalquenos da fórmula (a) em uma primeira etapa com água e uma base, seguida por uma reação dos intermediários formados da fórmula (c) com hidrazinas da fórmula (b) continua de modo seletivo por região com a formação de apenas ou quase um pirazol isomérico da fórmula (I) em alto rendimento.

[8] O processo, de acordo com a invenção, é ilustrado no seguinte diagrama de duas etapas:

Etapa 1: Reação dos compostos da fórmula (II) com água e uma base



[9] Normalmente, o Kat depende da escolha da base usada na reação. Preferencialmente, o Kat é selecionado de Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ , $(\text{NAlquil}_4)^+$, $(\text{HNAquil}_3)^+$. Mais preferencialmente, o Kat é $(\text{HNAquil}_3)^+$.

[10] Um método de preparação do composto da fórmula (c) é descrito em: V.Snegirev et all Izvestiya Akademii Nauk SSR, Seriya Khimicheskaya, N. 1, pp. 106-119, 1986 e T.Martini, J.Fluor.Chem., 8, 1976, 535-540.

[11] A reação pode ser executada na presença de bases orgânicas e inorgânicas. As bases orgânicas preferenciais para executar a reação são: base de trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, metidi-isopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, alquilpiridinas, trimetibenzil hidróxido de amônio, tetrabutyl hidróxido de amônio, Hünig. Preferencialmente a base é trietilamina.

[12] As bases inorgânicas preferenciais para executar a reação são: NaHCO_3 , K_2CO_3 , NaOH , NaHCO_3 , KF , LiOH , CsOH , Cs_2CO_3 .

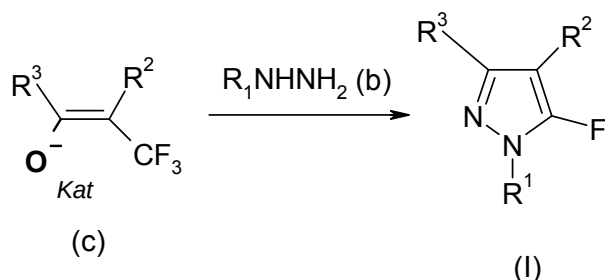
[13] De acordo com uma outra representação preferencial da presente invenção, a quantidade de água usada na reação está no intervalo de 1 a 10 equivalentes, preferencialmente no intervalo de 1,2 a 7 equivalentes, mais preferencialmente entre 1 a 5 equivalentes por um equivalente de composto da fórmula (a).

[14] A quantidade de base está no intervalo de 1 a 7 equivalentes, preferencialmente entre 1,5 a 5 equivalentes, mais preferencialmente entre 1,5 a 3,5 equivalentes por um equivalente do composto da fórmula (a).

[15] Em geral, o tempo de reação para desempenho da etapa 1 não é de importância crítica e pode inter alia depender do volume da reação, natureza da base empregada e reatividade do alqueno da

fórmula (a). Preferencialmente, está dentro do intervalo de 1 a 5 horas, mais preferencialmente no intervalo de 1 a 3 horas.

Etapa 2: Reação dos compostos da fórmula (c) com hidrazinas da fórmula (b)



[16] É essencial para o desempenho da invenção que o composto (c) exista sob condições que previnam sua isomerização ou decomposição, por exemplo, pela formação da cetona correspondente, via acidificação, por exemplo. Em geral, isso é assegurado pelo controle do pH ou escolha de uma base adequada para estabilizar os compostos da fórmula (c).

[17] Kat é um excerto de cátion de um próton. Em geral, um cátion orgânico ou inorgânico que não seja um próton pode ser usado na reação.

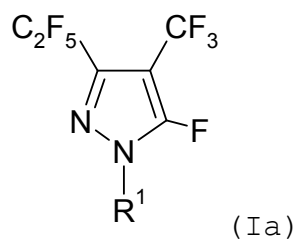
[18] Preferencialmente R¹ é selecionado de alquil, particularmente e preferencialmente é um metil.

[19] Preferencialmente R² é selecionado de CF₃, CF₂Cl, particularmente e preferencialmente é CF₃.

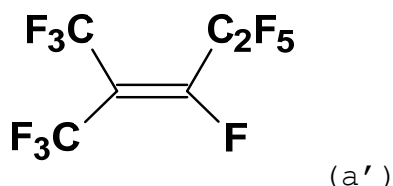
[20] Preferencialmente R³ é selecionado de CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CF₂CF₂Cl, CFClCF₃, particularmente e preferencialmente é C₂F₅.

[21] É mais preferencial a combinação de R¹=metil, R²=CF₃, R³=C₂F₅.

[22] Uma representação preferencial da presente invenção está relacionada a um processo para preparar pirazóis da fórmula (Ia),



em que R¹ é selecionado de C₁-C₆ alquil e que compreende a reação de perfluoro-2-metil-2-penteno

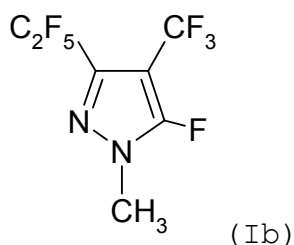


com uma hidrazina da fórmula geral (b).

$R_1\text{-NH-NH}_2$ (b)

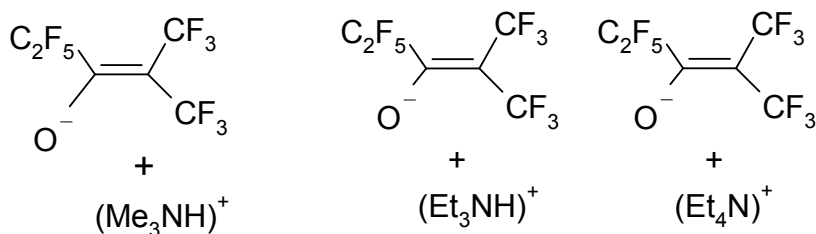
[23] Monoalquil-hidrazinas e Monoaril-hidrazinas estão comercialmente disponíveis.

[24] Uma representação particularmente preferencial da presente invenção está relacionada a um processo para preparar pirazóis da fórmula (Ib), começando com perfluoro-2-metil-2-penteno



[25] Perfluoro-2-metil-2-penteno está comercialmente disponível (Fa. Daikin) e P&M Invest (Rússia) ou podem ser preparados via dimerização de hexafluoropropeno, consulte US 5,254,774; R. Haszeldiner et al, Journal of the Chemical Society [Section] D: Chemical Communications (1970), (21), 1444-1445.

[26] Os compostos preferenciais da fórmula (c) são



[27] A reação de ciclização (etapa 2) é executada em diferentes solventes selecionados de

- a) alcanos, como hexanos, por ex., ciclohexano ou metilciclohexano;
- b) haloalcanos, preferencialmente diclorometano, dicloroetano;
- c) alcoóis, preferencialmente metanol, etanol ou isopropanol;
- d) nitrilas, preferencialmente acetonitrila ou butironitrila;
- e) amidas, preferencialmente dimetilformamida ou dimetilacetamida;

f) éteres, como dietil éter, metil éter, butil éter, dimetoxietano, diglim,

g) benzeno, tolueno, diclorobenzeno, clorobenzeno.

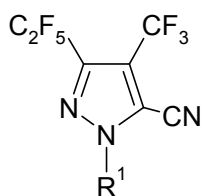
[28] Os solventes particularmente preferenciais para a ciclização são diclorometano, dicloroetano, acetonitrila e butironitrila, os solventes mais preferenciais para essa reação são diclorometano, acetonitrila e butironitrila. De acordo com uma outra representação da presente invenção, a ciclização é executada em temperaturas que variam de -5°C a 50°C , mais preferencialmente em temperaturas que variam de 0°C a 30°C , mais preferencialmente de 0°C à temperatura ambiente.

[29] Geralmente, o tempo de reação não é de importância crítica e pode depender do volume da reação, preferencialmente está no intervalo de 3 a 20 horas, mais preferencialmente no intervalo de 1 a 5 horas.

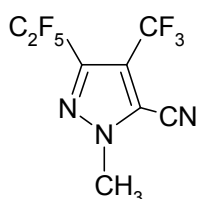
[30] A proporção do composto da fórmula (IV) e do composto da fórmula (III) pode variar em um amplo intervalo, preferencialmente de 0,9 a 3,5 equivalentes, mais preferencialmente entre 1 a 2,5 equivalentes, ainda mais preferencialmente entre 1 a 1,5 equivalente de (III) por um equivalente do composto da fórmula (IV).

Etapa 3

[31] Na etapa 3, o composto da fórmula (I), preferencialmente o composto (Ia) pode ser transformado em seu CN análogo da fórmula (6) ou (6a), respectivamente



(6), em que R^1 é (C_1-C_4) -alquil, preferencialmente, um composto da fórmula (6) é um composto da fórmula (6a):



(6a),

com a reação do composto (I) preferencialmente o composto (Ia) com um doador de CN como cianidas alcalinas (por ex., NaCN, KCN, CsCN ou CuCN).

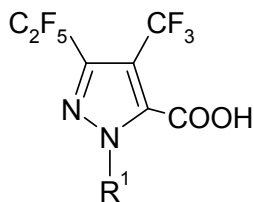
[32] Os solventes comuns são acetonitrila, DMF, DMA, N-metilpirrolidona (NMP), Sulfolan, dimetóxietano, diglim. Os solventes preferenciais são acetonitrila, DMF ou DMA.

[33] Em geral, a temperatura para esta reação fica entre 30 °C e 120 °C, preferencialmente entre 40 °C e 110 °C, mais preferencialmente acima de 60 °C, como entre 60 °C e 120 °C ou entre 60 °C e 100 °C.

[34] Em geral, o tempo de reação não é de importância crítica e pode depender do volume da reação. Preferencialmente, o tempo da reação fica entre 2 e 8 horas, mais preferencialmente entre 4 e 8 horas.

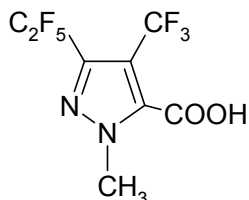
Etapa 4

[35] Na etapa 4, um composto da fórmula (6), preferencialmente (6a) pode ser transformado em seu análogo de ácido carboxílico da fórmula (7), preferencialmente fórmula (7a), respectivamente de acordo com as etapas de hidrólise conhecidas na arte:



(7),

em que R¹ é C₁-C₄-alquil, preferencialmente, um composto da fórmula (7) é um composto da fórmula (7a):



(7a).

[36] A conversão de um grupo de ciano (-CN) em um grupo carboxílico (-COOH) geralmente é executada sob condições ácidas ou básicas.

[37] Para a hidrólise ácida, é dada preferência aos ácidos minerais, por exemplo, H_2SO_4 , HCl , HSO_3Cl , HF , HBr , HI , H_3PO_4 ou ácidos orgânicos, por exemplo CF_3COOH , p-ácido tolueno sulfônico, ácido trifluorometano sulfônico. A reação pode ser acelerada pela adição de catalisadores, por exemplo, FeCl_3 , AlCl_3 , BF_3 , SbCl_3 , NaH_2PO_4 . A reação pode ser igualmente executada sem a adição de ácido, apenas em água.

[38] A hidrólise básica é efetuada na presença de bases inorgânicas, como hidróxidos de metal alcalino, por exemplo, hidróxido de lítio, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, carbonatos de metal alcalino, por exemplo, Na_2CO_3 , K_2CO_3 e acetatos de metal alcalino, por exemplo, NaOAc , KOAc , LiOAc e alcóxidos de metal alcalino, por exemplo, NaOMe , NaOEt , NaOt-Bu , KOt-Bu de bases orgânicas, como trialkilaminas, alquilpiridinas, fosfazenos e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno (DBU). É dada preferência às bases inorgânicas, por exemplo, NaOH , KOH , Na_2CO_3 ou K_2CO_3 . Para gerar a forma ácida protonada da fórmula (7) ou (7a), respectivamente, deve-se seguir uma etapa de acidificação.

[39] Em geral, os ácidos inorgânicos adequados para executar a acidificação após a conclusão da hidrólise básica é qualquer ácido que seja mais forte que a forma desprotonada de um composto da fórmula (7) ou (7a), respectivamente. É dada preferência aos ácidos minerais, por exemplo, H_2SO_4 , HCl , HF , HBr , HI , H_3PO_4 ou ácidos orgânicos, por exemplo CF_3COOH , p-ácido tolueno sulfônico, ácido trifluorometano sulfônico. Os ácidos preferenciais para essas acidificações são HCl ou H_2SO_4 .

[40] A etapa da reação pode ser executada na substância ou em um solvente. É dada preferência à execução da reação em um solvente. Os solventes adequados são, por exemplo, selecionados no grupo que compreende água, alcoóis, como metanol, etanol, isopropanol ou butanol, hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos, por exemplo, n-hexano, benzeno ou tolueno, que podem ser substituídos por átomos de flúor e cloro, como cloreto de metileno, dicloroetano, clorobenzeno ou diclorobenzeno; éteres, por exemplo, dietil éter, difenil éter, metil tert-butil éter, isopropil etil éter, dioxano, diglime, dimetilglicol, dimetóxietano (DME) ou THF;

nitrilas, como metil nitrila, butil nitrila ou fenil nitrila; amidas, como dimetilformamida (DMF) ou N-metilpirrolidona ou misturas desses solventes; é dada preferência particular a água, acetonitrila, diclorometano e alcoóis (etanol). Preferencialmente, a reação é executada em água. A etapa do processo, de acordo com a invenção, geralmente é executada sob pressão padrão. Entretanto, como alternativa, também é possível trabalhar sob vácuo ou sob pressão elevada (por exemplo, reação em um autoclave com HCl aquoso).

[41] O tempo da reação pode, de acordo com o tamanho do lote e a temperatura, ser selecionado em um intervalo entre 1 e várias horas, como entre 1 e 30 horas, preferencialmente entre 3 e 20 horas.

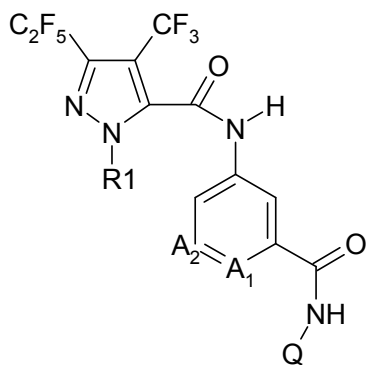
[42] É dada preferência à conversão por meio de hidrólise básica seguida por uma acidificação.

[43] A etapa do processo da invenção é executada preferencialmente em um intervalo de temperatura de 20 °C a 150 °C, mais preferencialmente em temperaturas de 30 °C a 110 °C, mais preferencialmente de 30 °C a 80 °C.

[44] Em geral, o tempo da reação pode, de acordo com o tamanho do lote e a temperatura, ser selecionado em um intervalo entre 1 e várias horas, como entre 1 e 30 horas, preferencialmente entre 3 e 20 horas.

Compostos da fórmula (II)

[45] A presente invenção também se refere a um processo para produzir um composto inseticida da fórmula (II), preferencialmente da fórmula (II'), mais preferencialmente da fórmula (IIa), com base na preparação dos compostos da fórmula (I), mais preferencialmente da fórmula (Ib). Os compostos da fórmula (II) são, por ex., conhecidos no documento WO 2010/051926.



(II)

em que

R¹ é C₁-C₄-alquil, preferencialmente metil; e

A₁ é C-R²; e

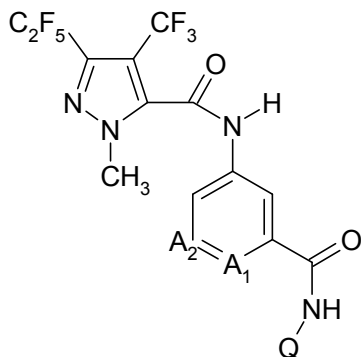
R² é hidrogênio, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, opcionalmente C₁-C₆-alquil halogenado, opcionalmente C₁-C₄-alcóxi halogenado, opcionalmente C₁-C₄-alquilsulfonil halogenado, opcionalmente C₁-C₄-alquilsulfinil ou *N*-ciclopropilaminocarbonil halogenado (-C(=O)-NH-ciclopropil); preferencialmente hidrogênio, flúor, cloro bromo, CN, NO₂, metil, etil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, metóxi, etóxi, n-propóxi, 1-metiletóxi, fluorometóxi, difluorometóxi, clorodifluorometóxi, diclorofluorometóxi, trifluorometóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 2-cloro-2,2-difluoroetóxi, pentafluoroetóxi, metilsulfonil, metilsulfinil, trifluorometilsulfonil, trifluorometilsulfinil ou *N*-ciclopropilaminocarbonil, mais preferencialmente hidrogênio, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, metil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, metóxi, etóxi ou pentafluoroetóxi, preferencialmente hidrogênio, flúor, cloro, bromo, mais preferencialmente cloro; e

A₂ é C-R³ ou nitrogênio; e

R³ é hidrogênio, metil, flúor ou cloro, preferencialmente hidrogênio; e

Q é hidrogênio, ciano, hidróxi, formil ou um dos agrupamentos de C₁-C₆-alquil, C₃-C₆-alquenil, C₃-C₆-alquinil, C₃-C₉-cicloalquil, C₃-C₉-heterocicloalquil, C₁-C₄-alcóxi, C₄-C₁₅-alquilocicloalquil, C₄-C₁₅-cicloalquilalquil, C₁-C₆-hidróxialquil, C₆-aril-C₁-C₃-alquil, C₅-C₆-heteroaril-C₁-C₃-alquil, C₁-C₄-aminoalquil,

aminocarbonil- C_1 - C_4 -alquil ou C_1 - C_4 -alquil-amino- C_1 - C_4 -alquil que são opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco, preferencialmente por um ou dois, mais preferencialmente por um, substituintes independentemente selecionados no grupo que consiste em hidróxi, nitro, amino, halógeno, C_1 - C_3 -alcóxi, ciano, hidróxicarbonil, C_1 - C_4 -alcóxicarbonil, C_1 - C_4 -alquilcarbamoil, C_4 - C_6 -cicloalquilcarbamoil e opcionalmente e independentemente por um, dois ou três substituintes selecionados no grupo que consiste em halógeno, ciano, nitro, hidróxicarbonil, C_1 - C_2 -alquilcarbamoil, C_1 - C_2 -alquil, C_1 - C_2 -alquil halogenado e fenil substituído por C_1 - C_2 -alcóxi; preferencialmente Q é C_3 - C_6 -cicloalquil ou C_3 - C_6 -cicloalquil que é substituído por pelo menos um substituinte selecionado no grupo que consiste em cloro, flúor, bromo, iodo, ciano e hidróxi ou C_6 -aril- C_1 - C_3 -alquil; mais preferencialmente ciclopropil, 1-ciano-ciclopropil ou benzil ($-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$); preferencialmente, um composto da fórmula (II) é um composto da fórmula (II'):

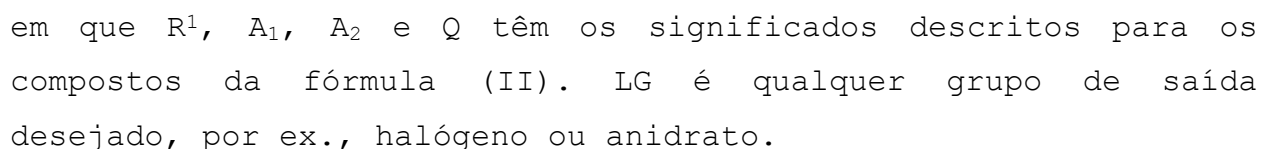


(II')

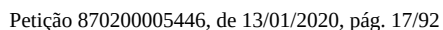
em que A^1 e A^2 e Q são como definidos para um composto da fórmula (II), caracterizado pelo processo compreender as etapas 1 e 2 conforme descrito nos parágrafos [6] a [30].

[46] Em uma representação preferencial, o composto da fórmula (II) é o composto (IIa) definido pelos seguintes substituintes:

R^1	A_2	A_1	Q
CH_3	C-H	C-Cl	Benzil



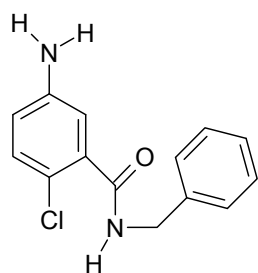
[48] Em geral, um derivado de amina da fórmula (8) não se refere apenas à amina, mas também a sua forma de sal $(8)H^+ W^-$ na qual W^- é selecionado de Cl^- , Br^- , J^- , HSO_4^- , CH_3COO^- , BF_4^- , $CH_3SO_3^-$, ácido toluenossulfônico, CF_3COO^- ou $CF_3SO_3^-$.



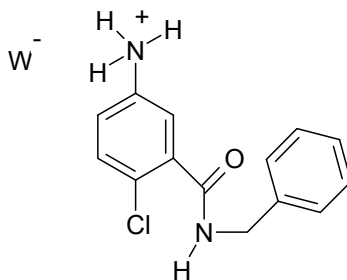
em que W é selecionado de, Cl^- , Br^- , J^- , HSO_4^- , CH_3COO^- , BF_4^- , CH_3SO_3^- , ácido toluenossulfônico, CF_3COO^- ou CF_3SO_3^- .

[49] Dessa forma, uma representação preferencial da reação da etapa 6 na qual o composto da fórmula (8) está presente em sua forma de sal $(8)\text{H}^+ \text{W}^-$, em que W^- é selecionado de Cl^- , Br^- , J^- , HSO_4^- , CH_3COO^- , BF_4^- , CH_3SO_3^- , ácido toluenossulfônico, CF_3COO^- ou CF_3SO_3^- .

[50] Em uma representação mais preferencial, um composto da fórmula (8) é o composto (8a) e/ou seu sal (8a'):



(8a)



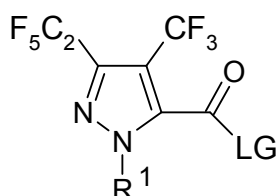
(8a')

em que

W^- (no caso do composto (8a')) é selecionado no grupo que consiste em F^- , Cl^- , Br^- , J^- , HSO_4^- , CH_3COO^- , BF_4^- , CH_3SO_3^- , ácido toluenossulfônico, CF_3COO^- ou CF_3SO_3^- .

Etapa 6

[51] Na etapa 6, os compostos, de acordo com a invenção, do tipo (II), preferencialmente (II'), mais preferencialmente (IIa), podem ser sintetizados pela reação de amins da estrutura geral (8) (ou seus sais) com o intermediário (7') que é uma forma ativada do derivado de ácido carboxílico da fórmula (7), preferencialmente da fórmula (7a). A reação pode ser executada com ou sem solventes. Nesta etapa, uma base adequada pode ser igualmente usada.



(7')

em que R^1 é hidrogênio, opcionalmente C_1 - C_4 -alquil halogenado ou opcionalmente ciclopropil halogenado, preferencialmente metil.

[52] Uma forma ativada de derivado de ácido carboxílico da fórmula 7, preferencialmente fórmula (7a), que é indicada no esquema de reação da Etapa 6 acima tendo qualquer grupo de saída LG no grupo $-C(=O)LG$, abrange a) análogos da fórmula (7) ou (7a), respectivamente, na qual OH do grupo COOH é substituído por um grupo de saída adequado, como halógeno; b) anidratos de compostos da fórmula (7) ou (7a), respectivamente; ou c) compostos da fórmula (7) ou (7a), respectivamente na presença de um agente de acoplamento cuja presença ativa o composto da fórmula (7) ou (7a), respectivamente, no sentido da presente invenção, como diciclohexilcarbodi-imida ou 1-hidróxibenzotriazole. O especialista conhece a preparação dos grupos de saída adequados de anidratos de um ácido carboxílico ou reagentes de acoplamento para reações de ácido/amina e a preparação desses compostos. Os grupos de saída preferenciais são haletos de ácido carboxílico, como cloretos de ácido carboxílico ou fluoretos.

[53] Os haletos de ácido carboxílico cíclico, como, inter alia, é representado pela estrutura geral (7'), podem ser preparados simplesmente pela reação de um ácido carboxílico heterocíclico do composto (7) com reagentes de halogenação, como tionil cloreto, tionil brometo, fosforil cloreto, oxalil cloreto, tricloreto de fósforo, etc. (Houben-Weyl (1952) vol. VIII, p.463 ff.).

[54] Os derivados de amina da fórmula (7) e seus sais são conhecidos na arte, estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de maneira conhecida (consulte, por ex., o documento WO 2010/051926).

[55] A síntese de carboxamidas representada pela fórmula (II), preferencialmente (II'), mais preferencialmente (IIa), pode, contudo, também ser executada com o uso de reagentes de acoplamento, como diciclohexilcarbodi-imida e aditivos, como 1-hidróxibenzotriazole (König et al. Chem. Ber. (1970), 788-798). Também é possível usar os reagentes de acoplamento, como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida, 1,1'-carbonil-1H-imidazole e compostos similares.

[56] Os reagentes de acoplamento que são usados para executar o processo de síntese são todos aqueles adequados para a preparação de uma ligação de éster ou amida (cf. por ex., Bodansky et al., *Peptide Synthesis*, 2^a ed., Wiley & Sons, Nova York, 1976; Gross, Meienhofer, *The Peptide: Analysis, Synthesis, Biology* (Academic Press, Nova York, 1979).

[57] Além disso, os anidridos misturados também podem ser usados para a síntese de (II), preferencialmente (II'), mais preferencialmente (IIa) (consulte, por ex., Anderson et al, J. Am. Chem. Soc (1967), 5012-5017). Neste processo, é possível usar vários cloroformatos, como, por exemplo, isobutil cloroformato, isopropil cloroformato. Da mesma maneira, dietilacetil cloreto, trimetilacetil cloreto e similares podem ser usados para isso.

[58] Em geral, a etapa 6 pode ser executada como opção/se apropriado na presença de um diluente/solvente adequado e, como opção/se apropriado na presença de auxiliar de reação básica adequada.

[59] O processo, de acordo com a invenção, pode ser executado na presença de um diluente/solvente. Os diluentes úteis para essa finalidade incluem todos os solventes orgânicos inertes, preferencialmente hidrocarbonetos alifáticos, alicíclicos ou aromáticos, por exemplo, petróleo-éter, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benzeno, tolueno, xileno ou decalina; hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, clorobenzeno, diclorobenzeno, diclorometano, clorofórmio, tetraclorometano, dicloroetano ou tricloroetano; éteres como dietil éter, diisopropil éter, metil t-butil éter, metil t-amil éter, dioxano, tetra-hidrofurano, 1,2-dimetóxietano, 1,2-dietóxietano ou anisole; cetonas como acetona, butanona, metil isobutil cetona ou ciclohexanona; nitrilas, como acetonitrila, propionitrila, n- ou i-butironitrila ou benzonitrila; amidas, como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona ou hexametilfosforamida, mais preferencialmente são usados clorobenzeno e tolueno.

[60] Os diluentes preferenciais são hidrocarbonetos alifáticos, alicíclicos ou aromáticos, por exemplo, petróleo-éter, hexano, heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benzeno, tolueno, xileno ou decalin; e hidrocarbonetos halogenados, por exemplo, clorobenzeno, diclorobenzeno, diclorometano, clorofórmio, tetraclorometano, dicloroetano ou tricoloroetano; por exemplo, tolueno ou clorobenzeno.

[61] O solvente que pode ser usado em qualquer solvente que não afeta de modo adverso a reação, como, por exemplo, água. São adequados os hidrocarbonetos aromáticos, como benzeno ou tolueno; hidrocarbonetos halogenados como diclorometano, clorofórmio ou tetraclorometano, éteres de cadeia aberta ou cíclicos, como dietil éter, dioxano, tetra-hidrofurano ou 1,2-dimetóxietano; ésteres como acetato de etila e acetato de butila; cetonas como, por exemplo, acetona, metil isobutil cetona e ciclohexanona; amidas como dimetilformamida e dimetilacetamida; nitrilas como acetonitrila; e outros solventes inertes como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona; os solventes podem ser usados isoladamente ou em combinação de dois ou mais.

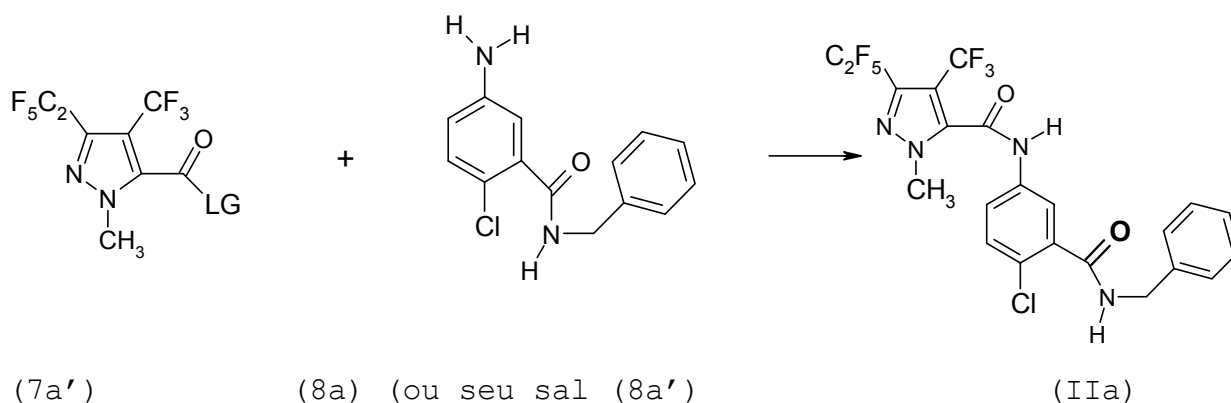
[62] A base (auxiliar de reação básica) usada pode ser um aceitador ácido como uma base orgânica, como trietilamina, etildi-isopropilamina, tri-n-butilamina, piridina e 4-dimetilaminopiridina; além disso, as seguintes bases podem ser usadas, por exemplo: hidróxidos de metal alcalino, como, por exemplo, hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; carbonatos, como, hidrogenocarbonato de sódio e carbonato de potássio; fosfatos, como, hidrogenofosfato de dipotássio e fosfato dissódico; hidretos de metal alcalino, como, hidreto de sódio; alcoolatos de metal alcalino, como, metanolato de sódio e etanolato de sódio. Essas bases podem ser usadas em proporções de equivalentes de 0,01 a 5,0 moles com base em (8) e (7'). Além disso, o cianeto de prata(I) também pode ser usado como base e ativador (consulte, por ex., Journal of Organic Chemistry. 1992, **57**, 4394-4400; Journal of Medicina Chemistry 1992, **35**, 3905-3918; Journal of Organic Chemistry 2003, **68**, 1843-1851).

[63] Entretanto, em uma representação preferencial da presente invenção, a etapa 6 é executada na ausência de um aceitador ácido, e o grupo de saída é Cl ou F, mais preferencialmente Cl.

[64] No contexto da invenção, "na ausência de um aceitador de ácido" significa na ausência de um aceitador de ácido que não seja o reagente de amina (8) ou, em outras palavras "na ausência de um aceitador de ácido adicional" em que "adicional" significa adição ao derivado de amina da fórmula (8) (ou seus sais (8')) que é parte da reação. Um "aceitador ácido adicional" no sentido da presente invenção pode ser uma base além do composto de amina de acordo com a invenção ou compostos que reduzem a intensidade de um ácido formado, como sais, por ex., cianeto de prata (AgCN), que são capazes de transformar ácidos fortes, que são formados durante a reação (ânion de grupo de saída mais cátion de hidrogênio) em sais insolúveis e ácidos fracos (por exemplo, o HCl formado (se o grupo de saída for cloro) reagem com AgCN para AgCl insolúvel e HCN de base fraca).

[65] Surpreendentemente, as carboxamidas da fórmula (II) podem ser preparadas na ausência de um aceitador de ácido com ótimos rendimentos em pureza elevada e seletividade. Um outra vantagem do processo, de acordo com a invenção, é que a elaboração é mais simples, pois um aceitador de ácido não é necessário. Isso possibilita pouco ou nenhum gasto de água, um processo de purificação mais fácil sem isolamento pela adição de um álcool alifático no mesmo recipiente da reação e o processo pode ser executado em concentração mais elevada. O produto resultante foi obtido com uma pureza surpreendente superior a 90% ou até mesmo próxima a 100% e com menos reagente e esforço, enquanto condições anteriores na presença de um aceitador de ácido geralmente leva a uma pureza próxima ou inferior a 90%. O processo, de acordo com a invenção se torna mais economicamente viável.

[66] Dessa forma, uma representação preferencial se refere à reação para a produção dos compostos da fórmula (IIa)



em que o grupo de saída LG se refere a F, Cl, Br ou I, preferencialmente F ou Cl e na ausência de um aceitador de ácido e adição ao composto (8a).

[67] A temperatura adequada da reação está no intervalo de -20°C até o ponto de ebulição do solvente em particular. Em geral, a temperatura de reação está entre 70°C a 150°C , preferencialmente entre 80°C a 140°C , por ex., 100°C ou aproximadamente 100°C , como 80°C a 130°C ou 80°C a 120°C .

[68] O tempo de reação está entre 1 minuto e 96 horas, dependendo da escolha de volume, reagentes, solventes e temperatura da reação.

[69] Para o processo da etapa 6, geralmente entre 0,8 e 1,5 mol, preferencialmente 0,8 e 1,4 mol, 0,9 a 1,4 mol, quantidades equimolares ou 1 a 1,2 mol de derivado de amina da fórmula (8) ou seu sal, preferencialmente (8a) ou (8a'), são usadas por mole dos derivados de pirazol-carboxamida (7').

[70] Uma representação preferencial se refere a uma reação de um composto (8a) ou seu sal (8a') respectivamente, com composto (7'), em que X é Cl e em que a proporção do composto (8a) (ou seu sal (8a')) e (7'), em que X é Cl, está entre 1:1 ou 1:1,3, preferencialmente entre 1:1 a 1:2 como entre 1:1 a 1:1 ou até mesmo 1:1.

[71] Dependendo da escolha de volume, reagentes, solventes e temperatura da reação, o tempo de reação pode variar entre um minuto e 96 horas. Em geral, o tempo de reação é de até 15 horas, mas a reação também pode ser finalizada até mais cedo no caso da conversão completa. É dada preferência aos tempos de reação de 5-10 horas.

[72] A reação da etapa 6 geralmente é executada sob pressão padrão. Entretanto, é possível trabalhar sob pressão elevada ou reduzida - geralmente entre 0,1 bar e 10 bar. É preferível trabalhar sob pressão reduzida para remover o HCl do volume da reação.

[73] A reação da etapa 6 geralmente pode ser executada sob atmosfera. Entretanto, é preferível executar o processo sob gás protetor, como argônio ou nitrogênio.

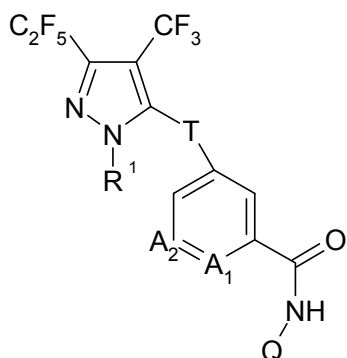
[74] Além disso, o especialista entenderá que também é possível promover a reação de um composto da fórmula (7') com um composto da fórmula (8*), na qual a parte $-C(=O)-NH-Q$ da fórmula (8) é substituída por uma parte $C(=O)-OH$ ou $C(=O)-PG$ em um composto da fórmula (8*) em que PG significa qualquer grupo de proteção de um grupo carboxílico (por ex., um metil éster, isto é, PG representa $-O$ -metil). A proteção da parte carboxílica do composto resultante (II*) de uma reação com um composto (8*) e/ou ativação da parte carboxílica e/ou acoplamento com uma amina para chegar a um composto da fórmula (II) são bem conhecidas por um especialista. Os compostos da estrutura geral (II*) podem ser sintetizados pela reação de uma amina da estrutura geral (7) com derivados de ácido carboxílico ativados da estrutura geral (8*). Nessa relação, as mesmas condições se aplicam para a escolha do solvente, as condições de reação, o tempo de reação e os reagentes para a síntese de (II), descrita acima.

Etapa 5

[75] Os compostos da estrutura geral (8) podem ser sintetizados pela reação de uma amina da estrutura geral (10) com derivados de ácido carboxílico ativados da estrutura geral (9). Nessa relação, as mesmas condições se aplicam para a escolha do solvente, as condições de reação, o tempo de reação e os reagentes para a síntese de (II), preferencialmente (II'), mais preferencialmente (IIa), descritas na etapa 6 acima.

Compostos da fórmula (III)

[76] A presente invenção também se refere a um processo para produzir um composto inseticida da fórmula (III) ou (III') com base na preparação de compostos da fórmula (I).



(III)

em que

R^1 é $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alquil, preferencialmente metil; e

A_1 é C-R^2 ;

R^2 é hidrogênio, flúor, cloro, bromo, CN , NO_2 , opcionalmente $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquil halogenado, opcionalmente $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alcóxi halogenado, opcionalmente $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilsulfonil halogenado, opcionalmente $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alquilsulfinil ou *N*-ciclopropilaminocarbonil halogenado ($-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -ciclopropil); preferencialmente hidrogênio, flúor, cloro bromo, CN , NO_2 , metil, etil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, metóxi, etóxi, n-propóxi, 1-metiletóxi, fluorometóxi, difluorometóxi, clorodifluorometóxi, diclorofluorometóxi, trifluorometóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 2-cloro-2,2-difluoroetóxi, pentafluoroetóxi, metilsulfonil, metilsulfinil, trifluorometilsulfonil, trifluorometilsulfinil ou *N*-ciclopropilaminocarbonil, mais preferencialmente hidrogênio, flúor, cloro, bromo, CN , NO_2 , metil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, metóxi, etóxi ou pentafluoroetóxi, preferencialmente hidrogênio, flúor, cloro, bromo, mais preferencialmente cloro; e

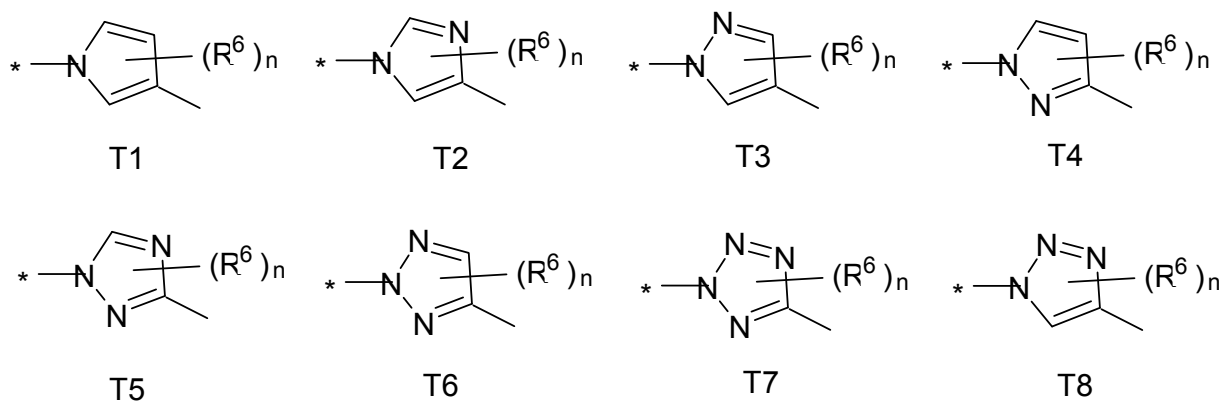
A_2 é C-R^3 ou nitrogênio;

R^3 é hidrogênio, metil, flúor ou cloro, preferencialmente hidrogênio; e

Q é hidrogênio, ciano, hidróxi, formil ou um dos agrupamentos de $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -alquenil, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -alquinil, $\text{C}_3\text{-C}_9$ -cicloalquil,

C₃-C₉-heterocicloalquil, C₁-C₄-alcóxi, C₄-C₁₅-alquilocicloalquil, C₄-C₁₅-cicloalquilalquil, C₁-C₆-hidróxialquil, C₆-aril-C₁-C₃-alquil, C₅-C₆-heteroaril-C₁-C₃-alquil, C₁-C₄-aminoalquil, aminocarbonil-C₁-C₄-alquil ou C₁-C₄-alquil-amino-C₁-C₄-alquil que são opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco, preferencialmente por um ou dois, mais preferencialmente por um, substituintes independentemente selecionados no grupo que consiste em hidróxi, nitro, amino, halógeno, C₁-C₃-alcóxi, ciano, hidróxicarbonil, C₁-C₄-alcóxicarbonil, C₁-C₄-alquilcarbamoil, C₄-C₆-cicloalquilcarbamoil e opcionalmente e independentemente por um, dois ou três substituintes selecionados no grupo que consiste em halógeno, ciano, nitro, hidróxicarbonil, C₁-C₂-alquilcarbamoil, C₁-C₂-alquil, C₁-C₂-alquil halogenado e fenil substituído por C₁-C₂-alcóxi; preferencialmente Q é C₃-C₆-cicloalquil ou C₃-C₆-cicloalquil que é substituído por pelo menos um substituinte selecionado no grupo que consiste em cloro, flúor, bromo, iodo, ciano e hidróxi ou C₆-aril-C₁-C₃-alquil; mais preferencialmente ciclopropil, 1-ciano-ciclopropil ou benzil (-CH₂-C₆H₅);

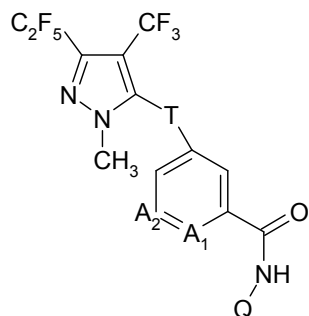
T representa um dos T1-T8 heteroaromáticos com 5 membros listados abaixo, onde a ligação com o grupo principal de pirazol é marcada com asterisco *,



em que

R⁶ independentemente um do outro representa halógeno, ciano, nitro, amino ou opcionalmente C₁-C₆-alquil, C₁-C₆-alquilóxi, C₁-C₆-alquilcarbonil, C₁-C₆-alquilsulfanil, C₁-C₆-alquilsulfinil, C₁-C₆-alquilsulfonil substituído e

n representa os valores 0-2, preferencialmente 0, desde que n seja 0 ou 1 em T5, T6 e T8 e desde que n seja 0 em T7; preferencialmente, um composto da fórmula (III) é um composto da fórmula (III')

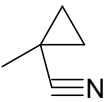


(III')

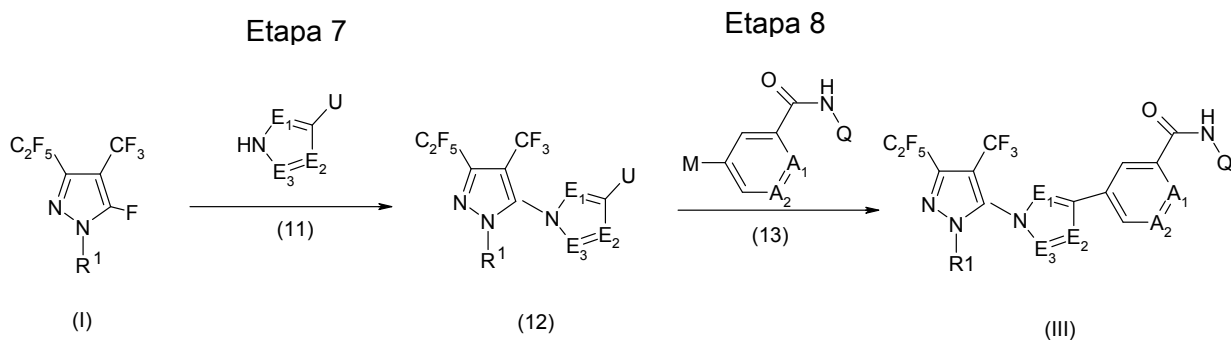
em que A₁ e A₂ e T e Q têm os significados descritos acima para um composto fórmula (III), caracterizado pelo processo compreender as etapas 1 e 2 conforme descrito nos parágrafos [6] a [30].

[77] Para clareza, se n em qualquer fórmula descrita aqui for 0 (zero), os átomos do anel de carbono com uma valência livre e depois substituído por hidrogênio.

[78] Em uma representação preferencial, o composto da fórmula (III) é o composto (IIIa) definido pelos seguintes substituintes:

R ¹	T	n	R ⁶	A ¹	A ²	Q
CH ₃	T3	0	-	C-Cl	C-H	1-cianociclopropil 

[79] O processo novo e inventivo para preparar um composto da fórmula (III), preferencialmente (III'), mais preferencialmente (IIIa), é caracterizado pelo processo das etapas 1 e 2 conforme descrito nos parágrafos [6] a [30]. Em outra representação preferencial, o processo compreende na adição às etapas 1 e 2 conforme descrito nos parágrafos [6] a [30] as etapas 7 e 8 subsequentes:



[80] Os radicais A_1 , A_2 , R^1 e Q têm os significados descritos para o composto (III). Preferencialmente, R^1 é metil. Os ciclos de cinco membros de E_1-E_3 , carbono e nitrogênio representam os heterociclos de 5 membros definidos em T. U representará bromo, iodo ou triflato se M representar um ácido borônico, éster borônico ou trifluoroboronato. U representará um ácido borônico, éster borônico ou trifluoroboronato se M representar bromo, iodo ou triflato.

Etapa 7

[81] Os compostos da estrutura geral (12) podem ser preparados pelos processos conhecidos na literatura, por ex., pela substituição nucleofílica de F no anel aromático (WO2007-107470; Sakya et al., Tetrahedron Letters 2003, 44, 7629-7632) a partir dos materiais iniciais da fórmula (I), preferencialmente (Ia), mais preferencialmente (Ib) e (11).

Etapa 8

[82] Os compostos da fórmula (III) ou (III'), preferencialmente o composto (IIIa), podem ser preparados com o uso de reações catalisadas por paládio com reações associadas (12) e (13) (consulte, por ex., WO 2005/040110 ou WO 2009/089508). Os compostos da estrutura geral (13) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados pelos processos conhecidos pelo especialista na arte.

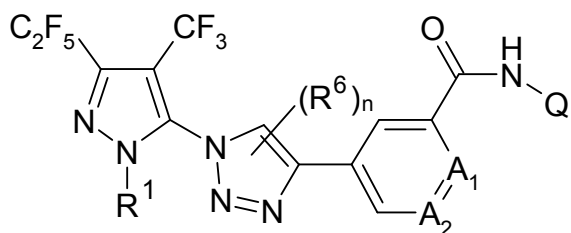
[83] Além disso, o especialista na arte entende que, como alternativa, é possível promover a reação de um composto da fórmula (12) com um composto da fórmula (13*), na qual a parte $-C(=O)-NH-Q$ da fórmula (13) é substituída por uma parte $-C(=O)-OH$ ou $-C(=O)-PG$ em um composto da fórmula (13*) em que PG significa qualquer grupo de proteção de um grupo carboxílico (por ex., um

alquil éster, como metil éster, PG representa -O-metil). A proteção da parte carboxílica do composto resultante (III*) de uma reação com um composto (13*) e/ou ativação da parte carboxílica e/ou acoplamento com uma amina para chegar a um composto da fórmula (III) são bem conhecidas por um especialista.

[84] Resumindo, os compostos da estrutura geral (III) podem ser sintetizados pela reação de uma amina da estrutura geral (10) com derivados de ácido carboxílico ativados da estrutura geral (III*). Nessa relação, as mesmas condições se aplicam para a escolha do solvente, as condições de reação, o tempo de reação e os reagentes para a síntese de (II), descrita na Etapa 6 acima.

Compostos da fórmula (III")

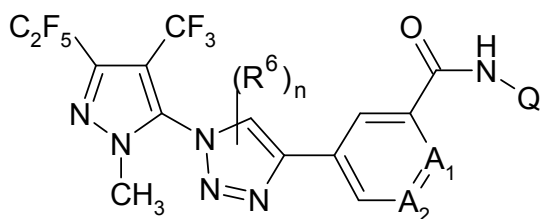
[85] Em outra representação preferencial, a invenção se refere a um processo para preparar um composto da fórmula (III"), preferencialmente da fórmula (III'''), por ex., conhecida no documento WO 2012/107434:



(III'')

em que R^1 , R^6 , n , A_1 , A_2 e Q são como definido para o composto (III), preferencialmente;

preferencialmente, um composto da fórmula (III") é um composto da fórmula (III''')



(III''')

em que A^6 , n , A_1 , A_2 e Q são como definido para um composto da fórmula (III), em que n é 0 e caracterizado pelo processo compreender as etapas 1 e 2 conforme descrito nos parágrafos [6] a [30].

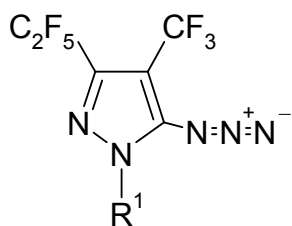
[86] Em uma representação preferencial, o composto da fórmula (III''') é o composto (IIIb) definido pelos seguintes substituintes:

n	R ⁶	A ¹	A ²	Q
0	-	C-Cl	C-H	1-cianociclopropil

[87] O de preparação de um composto da fórmula (III'''), preferencialmente (III'''), mais preferencialmente (IIIb), é caracterizado pelo processo compreender as etapas 1 e 2 conforme descrito nos parágrafos [6] a [30]. Em uma outra representação preferencial, o processo compreende na adição às etapas 1 e 2 conforme descrito nos parágrafos [6] a [30], opcionalmente às etapas 3 e 4 conforme descrito nos parágrafos [31] a [44] e opcionalmente às etapas 7 e 8 subsequentes conforme descrito nos parágrafos [79] a [84] ou opcionalmente às etapas 9 e 10. As etapas 11 e 12 são conhecidas na arte (consulte, por ex., WO 2012/107434).

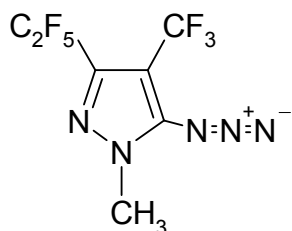
Etapa 9

[88] Na etapa 9, um composto da fórmula (I), preferencialmente da fórmula (Ia) pode ser transformado em seu azido análogo da fórmula (14) ou (14a), respectivamente:



(14),

em que R¹ é hidrogênio, opcionalmente C₁-C₄-alquil halogenado ou opcionalmente ciclopropil halogenado, preferencialmente metil, preferencialmente, um composto da fórmula (14) é o composto (14a)



(14a),

com a reação do composto (I), preferencialmente o composto (Ia), mais preferencialmente o composto (Ib), com um doador de azida, como uma azida de metal alcalino (por exemplo NaN_3).

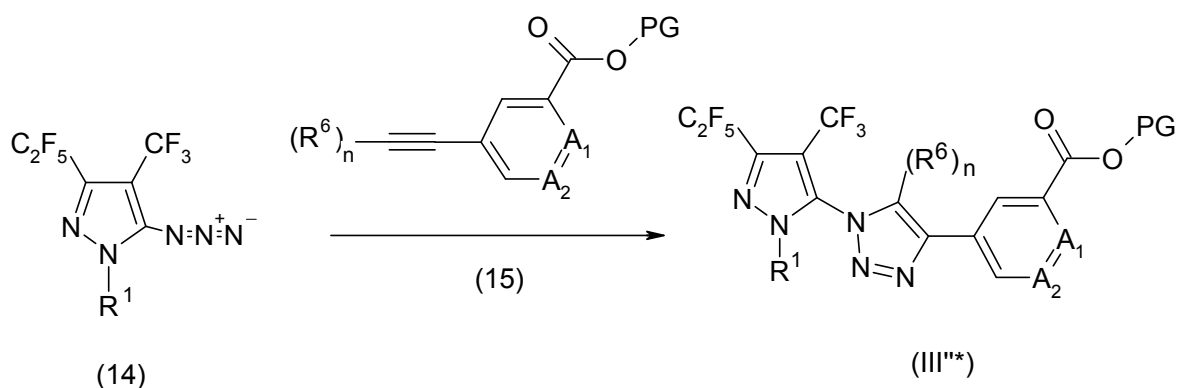
[89] Preferencialmente, a reação é executada em um solvente aprótico polar, como tetra-hidrofurano (THF) acetato de etila (EtOAc), acetona, dimetilformamida (DMF), acetonitrila ou dimetil sulfóxido (DMSO). Um solvente preferencial é o DMSO.

[90] Em geral, a temperatura da reação fica entre 0°C e 60°C , preferencialmente entre 10°C e 30°C , mais preferencialmente entre 20°C e 30°C .

[91] O tempo de reação pode, inter alia, depender do volume da reação e geralmente fica entre 0,5 h e 30 h.

Etapa 10

[92] Na etapa 10, um intermediário da fórmula (14), preferencialmente da fórmula (14a) reage com um intermediário da fórmula (15) para produzir um intermediário da fórmula (III'') ou preferencialmente um composto da fórmula (III''') na qual R^1 é metil, respectivamente:



em que R^1 , R^6 , A_1 e A_2 são como definido para o composto (III), n é 0 ou 1 e PG é qualquer grupo de proteção do grupo carboxílico, como C_1 - C_6 -alquil (por ex., metil). Preferencialmente, R^1 em um composto da fórmula (III'') é metil (composto da fórmula (III''')). Mais preferencialmente, R^1 na fórmula (III'') é metil e n na fórmula (III'') é 0.

[93] Os compostos da fórmula (15) estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos na arte.

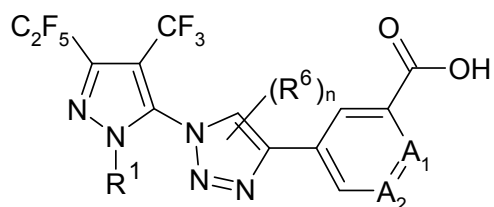
[94] Em geral, o solvente da reação da etapa 10 é um solvente prótico polar, como água, fórmico, n-butanol, isopropanol, nitrometano, etanol, metanol, ácido acético ou suas combinações. Preferencialmente, o solvente é n-butanol, isopropanol, etanol, água ou suas combinações.

[95] A reação é executada na presença de cobre ou de um catalisador de cobre, como sulfato ou iodeto de cobre (I), opcionalmente na presença de uma base, como N-etildiisopropilamina. Entretanto, outras bases orgânicas também são adequadas. No caso de um catalisador Cu(II), é possível usar um agente de redução, como ascorbato de sódio. No caso de um catalisador Cu(0), como um sal de amina, um agente oxidante pode ser usado (consulte, por ex., Angewandte Chemie, Edição internacional (2009), 48(27), 4900-4908 e as referências citadas, Lutz., Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 2182 - 2184 e as referências citadas e Bock et al., Eur. J. Org. Chem.(2006), 51-68 e as referências citadas).

[96] Começando com um composto da fórmula (III'''), os compostos da fórmula (III), (III'), (III''), (III'''), (IIIb), (III'''), (IV) ou (IV') podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos na arte (consulte, por ex., o documento WO 2012/107434).

Etapa 11

[97] O composto da fórmula (III''') pode ser preparado pela reação de um composto da fórmula (III''') em que O-PG é C₁-C₆-alcóxi via hidrólise. Por exemplo, no caso em que -O-PG é metóxi ou etóxi, a hidrólise pode ser realizada com água e uma base, como hidróxido de potássio ou hidróxido de lítio, na ausência ou na presença de um solvente, como, por exemplo, tetra-hidrofurano ou metanol. No caso em que R é, por exemplo, tert-butóxi, a hidrólise é feita na presença de ácido, como ácido trifluoroacético ou ácido clorídrico. A reação é executada em uma temperatura de -120°C a 130°C, preferencialmente de -100°C a 100°C.



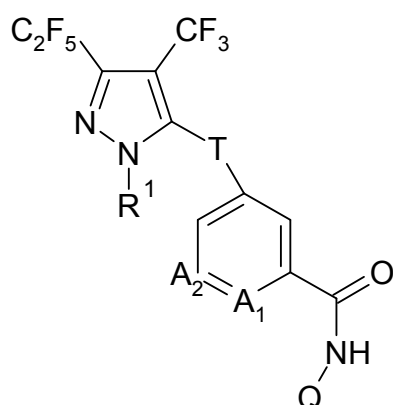
(III''''')

em que R^1 , R^6 , n , A_1 e A_2 são como definido para o composto (III), preferencialmente R^1 é metil e n é 0.

[98] Os compostos da estrutura geral (III) podem ser sintetizados pela reação de uma amina da estrutura geral (10) com derivados de ácido carboxílico ativados da estrutura geral (III'''''). Nessa relação, as mesmas condições se aplicam para a escolha do solvente, as condições de reação, o tempo de reação e os reagentes para a síntese de (II), descrita na Etapa 6 acima.

Compostos da fórmula (IV)

[99] Um aspecto da presente invenção se refere a um processo para a preparação de um composto da fórmula (IV), preferencialmente da fórmula (IV'):



(IV)

em que

R^1 é C_1 - C_4 -alquil, preferencialmente metil; e

A_1 é C - R^2 ; e

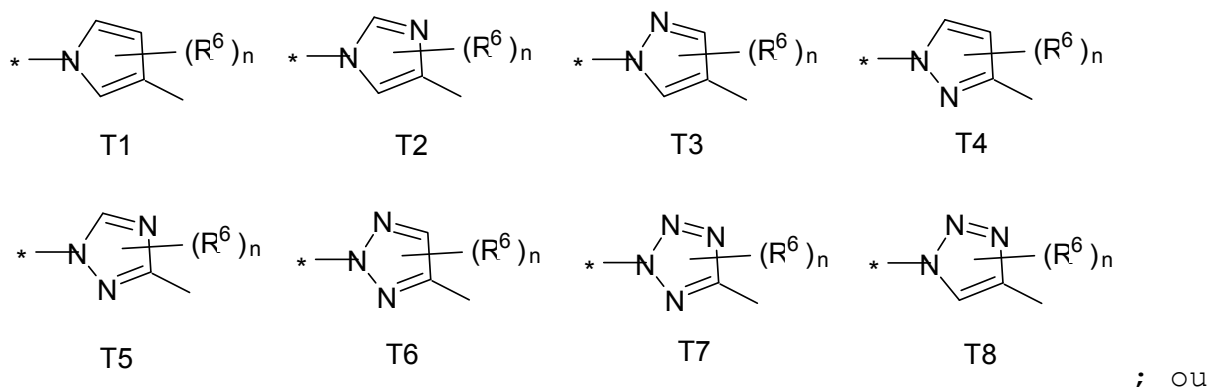
R^2 é hidrogênio, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2 , opcionalmente C_1 - C_6 -alquil halogenado, opcionalmente C_1 - C_4 -alcóxi halogenado, opcionalmente C_1 - C_4 -alquilsulfonil halogenado, opcionalmente C_1 - C_4 -alquilsulfinil ou *N*-ciclopropilaminocarbonil halogenado ($-C(=O)-NH$ -ciclopropil); preferencialmente hidrogênio, flúor, cloro bromo, CN, NO_2 , metil, etil, fluorometil, difluorometil,

trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, metóxi, etóxi, n-propóxi, 1-metiletóxi, fluorometóxi, difluorometóxi, clorodifluorometóxi, diclorofluorometóxi, trifluorometóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 2-cloro-2,2-difluoroetóxi, pentafluoroetóxi, metilsulfonil, metilsulfinil, trifluorometilsulfonil, trifluorometilsulfinil ou *N*-ciclopropilaminocarbonil, mais preferencialmente hidrogênio, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, metil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, metóxi, etóxi ou pentafluoroetóxi, preferencialmente hidrogênio, flúor, cloro, bromo, mais preferencialmente cloro; e

A₂ é C-R³ ou nitrogênio; e

R³ é hidrogênio, metil, flúor ou cloro, preferencialmente hidrogênio; e

T representa um dos T1-T9 heteroaromáticos com 5 membros listados abaixo, onde a ligação com o grupo principal de pirazol é marcada com asterisco *,



*-C(=O)-NH-

T9; e

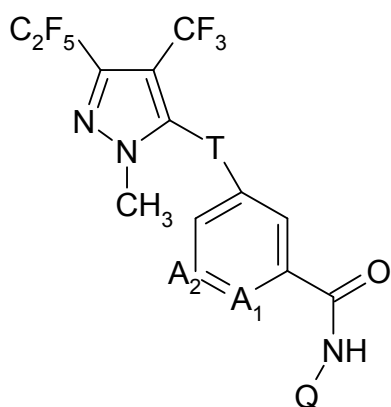
R⁶ independentemente um do outro representa halógeno, ciano, nitro, amino ou opcionalmente C₁-C₆-alquil, C₁-C₆-alquilóxi, C₁-C₆-alquilcarbonil, C₁-C₆-alquilsulfanil, C₁-C₆-alquilsulfinil, C₁-C₆-alquilsulfonil substituído e

n representa os valores 0-2, preferencialmente 0, desde que n seja 0 ou 1 em T5, T6 e T8 e desde que n seja 0 em T7.

Q é hidrogênio, ciano, hidróxi, formil ou um dos agrupamentos de C₁-C₆-alquil, C₃-C₆-alquenil, C₃-C₆-alquinil, C₃-C₉-cicloalquil, C₃-C₉-heterocicloalquil, C₁-C₄-alcóxi, C₄-C₁₅-alquilcicloalquil, C₄-C₁₅-cicloalquilalquil, C₁-C₆-hidróxialquil, C₆-aril-C₁-C₃-

alquil, C₅-C₆-heteroaril-C₁-C₃-alquil, C₁-C₄-aminoalquil, aminocarbonil-C₁-C₄-alquil ou C₁-C₄-alquil-amino-C₁-C₄-alquil que são opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco, preferencialmente por um ou dois, mais preferencialmente por um, substituintes independentemente selecionados no grupo que consiste em hidróxi, nitro, amino, halógeno, C₁-C₃-alcóxi, ciano, hidróxicarbonil, C₁-C₄-alcóxicarbonil, C₁-C₄-alquilcarbamoil, C₄-C₆-cicloalquilcarbamoil e opcionalmente e independentemente por um, dois ou três substituintes selecionados no grupo que consiste em halógeno, ciano, nitro, hidróxicarbonil, C₁-C₂-alquilcarbamoil, C₁-C₂-alquil, C₁-C₂-alquil halogenado e fenil substituído por C₁-C₂-alcóxi; preferencialmente Q é C₃-C₆-cicloalquil ou C₃-C₆-cicloalquil que é substituído por pelo menos um substituinte selecionado no grupo que consiste em cloro, flúor, bromo, iodo, ciano e hidróxi ou C₆-aril-C₁-C₃-alquil; mais preferencialmente ciclopropil, 1-ciano-ciclopropil ou benzil (-CH₂-C₆H₅);

preferencialmente, um composto da fórmula (IV) é um composto da fórmula (IV'):



(IV')

em que T, A₁, A₂ e Q são como definido para um composto da fórmula (IV), preferencialmente na qual T é selecionado de T3, T8 ou T9 na qual o processo é caracterizado pelo processo compreender as etapas 1 e 2 conforme descrito nos parágrafos [6] a [30].

[100] Uma representação preferencial se refere a um processo para a preparação do composto (IV), em que R¹ - em todas as fórmulas divulgadas aqui nas quais R¹ está presente - representa metil.

[101] Uma outra representação preferencial se refere a um processo para a preparação do composto (IV), em que n - em todas as fórmulas divulgadas aqui nas quais n está presente - representa 0.

[102] Outra representação preferencial se refere a um processo para a preparação do composto (IV) em que A_1 - em todas as fórmulas divulgadas neste documento nas quais A_1 está presente - representa $C-R^2$, em que R^2 representa hidrogênio, flúor, cloro ou bromo, mais preferencialmente em que R^2 representa cloro.

[103] Outra representação preferencial se refere a um processo para a preparação do composto (IV) em que A_2 - em todas as fórmulas divulgadas neste documento nas quais A_2 está presente - representa $C-R^3$, em que R^3 representa hidrogênio.

[104] Uma outra representação preferencial se refere a um processo para a preparação do composto (IV), em que T - na fórmula (IV) e em todas as outras fórmulas divulgadas neste documento nas quais T está presente - representa T3, T8 ou T9.

[105] Outra representação preferencial se refere a um processo para a preparação do composto (IV) onde Q - em todas as fórmulas divulgadas neste documento nas quais Q está presente - representa opcionalmente com C_3 - C_6 -cicloalquil substituído por ciano ou C_6 -aril- C_1 - C_3 -alquil, ainda mais preferencialmente, Q representa opcionalmente com C_3 -cicloalquil substituído por ciano ou benzil, ainda mais preferencialmente, Q representa com ciclopropil substituído por ciano (por ex., 1-ciano-ciclopropil) ou benzil.

[106] Outra representação preferencial se refere a um processo para a preparação do composto (IV) no qual R^1 - em todas as fórmulas divulgadas neste documento R^1 está presente - representa metil e n - em todas as fórmulas divulgadas neste documento nas quais n está presente - representa 0 e A_1 - em todas as fórmulas divulgadas neste documento nas quais A_1 está presente - representa $C-Cl$ e A_2 - em todas as fórmulas divulgadas neste documento nas quais A_2 está presente - representa $C-H$ e onde T - na fórmula (IV) e todas as outras fórmulas divulgadas neste documento nas quais T está presente - representa T3, T8 ou T9 e Q em todas as fórmulas

divulgadas neste documento nas quais Q está presente representa, opcionalmente com C₃-C₆-cicloalquil substituído ou C₆-aril-C₁-C₃-alquil.

[107] Outra representação preferencial se refere a um processo para a preparação do composto IV no qual R¹ - em todas as fórmulas divulgadas neste documento R¹ está presente - representa metil e T - em todas as fórmulas divulgadas neste documento nas quais T está presente - representa T3, T8 ou T9 e n - em todas as fórmulas divulgadas neste documento nas quais n está presente - representa 0 e A₁ - em todas as fórmulas divulgadas neste documento nas quais A₁ está presente - representa C-Cl e A₂ - em todas as fórmulas divulgadas neste documento nas quais A₂ está presente - representa C-H e Q - em todas as fórmulas divulgadas neste documento nas quais Q está presente - representa com ciclopropil substituído por ciano (por ex., 1-ciano-ciclopropil) ou benzil.

[108] A presente invenção também se refere a um processo para a preparação de um composto da fórmula (6), preferencialmente da fórmula (6a), compreendendo as etapas 1 e 2 conforme descrito nos parágrafos [6] a [30] opcionalmente Etapa 3 e Etapa 4 conforme descrito nos parágrafos [31] a [44].

[109] A presente invenção também se refere a um processo para a preparação de um composto da fórmula (6), preferencialmente da fórmula (6a), compreendendo as etapas 1 e 2 conforme descrito nos parágrafos [6] a [30] opcionalmente Etapa 3 e Etapa 4 conforme descrito nos parágrafos [31] a [44]. Ou compreendendo as etapas 1 e 2 conforme descrito nos parágrafos [6] a [30] e Etapa 3 conforme descrito nos parágrafos [31] a [34].

[110] A presente invenção também se refere a um processo para a preparação de um composto da fórmula (7), preferencialmente da fórmula (7a), compreendendo as etapas 1 e 2 conforme descrito nos parágrafos [6] a [30].

[111] A presente invenção também se refere a um processo para a preparação de um composto da fórmula (7), preferencialmente da fórmula (7a), compreendendo as etapas 1 e 2 conforme descrito nos

parágrafos [6] a [30]; ou a um processo para a preparação de um composto da fórmula (I), preferencialmente da fórmula (7a) compreendendo as etapas 1 e 2 conforme descrito nos parágrafos [6] a [30] e etapas 3 e 4, conforme descrito nos parágrafos [31] a [44].

[112] Em um aspecto, a presente invenção também se refere ao uso de compostos da fórmula (I) preparado por um processo que compreende pelo menos as etapas 1 e 2 como descrito nos parágrafos [6] a [30] para preparar um composto da fórmula (II), preferencialmente fórmula (IIa).

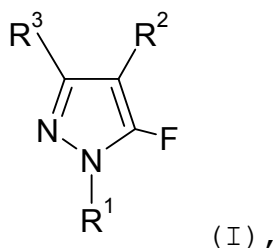
[113] Além disso, a presente invenção também se refere ao uso de compostos da fórmula (1) preparado por um processo que compreende pelo menos as etapas 1 e 2 como descrito nos parágrafos [6] a [30] para preparar um composto da fórmula (III), preferencialmente da fórmula (III'), mais preferencialmente da fórmula (IIIa).

[114] Além disso, a presente invenção também se refere ao uso de compostos da fórmula (1) preparado por um processo que compreende pelo menos as etapas 1 e 2 como descrito nos parágrafos [6] a [30] para preparar um composto da fórmula (III'''), preferencialmente da fórmula (III'''), mais preferencialmente da fórmula (IIIb).

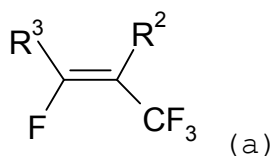
[115] Além disso, a presente invenção também se refere ao uso de compostos da fórmula (1) preparado por um processo que compreende pelo menos as etapas 1 e 2 como descrito nos parágrafos [6] a [30] para preparar um composto da fórmula (IV), preferencialmente fórmula (IV').

Resumo

[116] Um aspecto da presente invenção se refere a um processo para a síntese de 5-fluoro-1H-pirazóis da fórmula geral (I)



em que uma olefina da fórmula geral (a)



em uma primeira etapa

a) reagem com água e uma base e em uma segunda etapa

b) reage com uma hidrazina da fórmula (b)

$\text{R}^1\text{-NH-NH}_2$ (b),

em que

R^1 é selecionado de $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ aril, preferencialmente $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, mais preferencialmente metil;

R^2 é uma parte de tri-halometil com pelo menos um átomo de flúor;
e

R^3 é selecionado de $\text{C}_1\text{-C}_5$ -haloalquil.

[117] Uma representação preferencial se refere a um processo de acordo com o parágrafo [116], em que

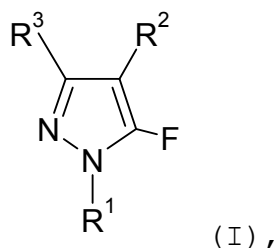
R^1 é metil

R^2 é CF_3

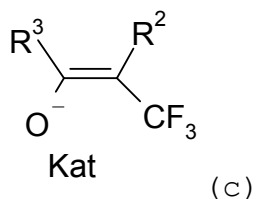
R^3 é C_2F_5 ,

[118] Uma representação preferencial se refere a um processo de acordo com o parágrafo [116] ou [117], em que a base é trietilamina.

[119] Um outro aspecto da presente invenção se refere a um processo para a síntese de 5-fluoro-1H-pirazóis da fórmula geral (I),



em que um composto da fórmula (c),



reage com um composto da fórmula (b)

R^1 -NH-NH₂ (b),

em que

R^1 é selecionado de C₁-C₆ alquil, C₅-C₁₀ aril;

R^2 é uma parte de tri-halometil com pelo menos um átomo de flúor;
e

R^3 é selecionado de C₁-C₅-haloalquil, e em que Kat é qualquer excerto de cátion orgânico ou inorgânico de um próton.

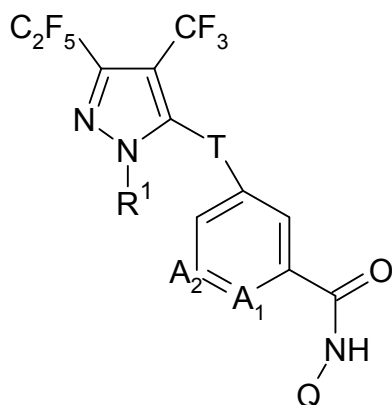
[120] Uma representação preferencial se refere a um processo de acordo com o parágrafo [119], em que

R^2 é trifluorometil,

R^3 é pentafluorometil,

e em que Kat é (HNAlyl₃)⁺.

[121] Outro aspecto ainda se refere a um processo para a preparação de um composto da fórmula (IV)



(IV)

em que

R^1 é C₁-C₄-alquil; e

A₁ é C-R²; e

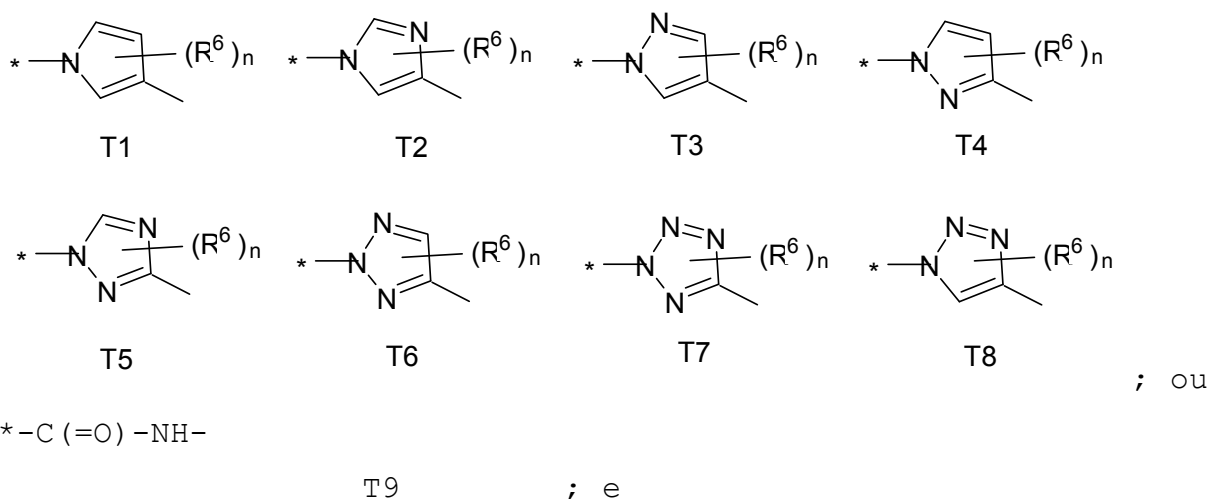
R^2 é hidrogênio, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, opcionalmente C₁-C₆-alquil halogenado, opcionalmente C₁-C₄-alcóxi halogenado, opcionalmente C₁-C₄-alquilsulfonil halogenado, opcionalmente C₁-C₄-alquilsulfinil ou N-ciclopropilaminocarbonil halogenado (-C(=O)-NH-ciclopropil); preferencialmente hidrogênio, flúor, cloro bromo, CN, NO₂, metil, etil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, metóxi, etóxi, n-propóxi, 1-metiletóxi, fluorometóxi, difluorometóxi, clorodifluorometóxi, diclorofluorometóxi, trifluorometóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 2-cloro-2,2-difluoroetóxi, pentafluoroetóxi, metilsulfonil,

metilsulfinil, trifluorometilsulfonil, trifluorometilsulfinil ou *N*-ciclopropilaminocarbonil, mais preferencialmente hidrogênio, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, metil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, metóxi, etóxi ou pentafluoroetóxi, preferencialmente hidrogênio, flúor, cloro, bromo, mais preferencialmente cloro; e

A₂ é C-R³ ou nitrogênio; e

R³ é hidrogênio, metil, flúor ou cloro, preferencialmente hidrogênio; e

T representa um dos grupos T1-T9 listados abaixo, onde a ligação com o grupo principal de pirazol é marcada com um asterisco *,



R⁶ independentemente um do outro representa halógeno, ciano, nitro, amino ou opcionalmente C₁-C₆-alquil, C₁-C₆-alquilóxi, C₁-C₆-alquilcarbonil, C₁-C₆-alquilsulfanil, C₁-C₆-alquilsulfinil, C₁-C₆-alquilsulfonil substituído e

n representa os valores 0-2, preferencialmente 0, desde que n seja 0 ou 1 em T5, T6 e T8 e desde que n seja 0 em T7; e

Q é hidrogênio, ciano, hidróxi, formil ou um dos agrupamentos de C₁-C₆-alquil, C₃-C₆-alquenil, C₃-C₆-alquinil, C₃-C₉-cicloalquil, C₃-C₉-heterocicloalquil, C₁-C₄-alcóxi, C₄-C₁₅-alquilcicloalquil, C₄-C₁₅-cicloalquilalquil, C₁-C₆-hidróxialquil, C₆-aril-C₁-C₃-alquil, C₅-C₆-heteroaril-C₁-C₃-alquil, C₁-C₄-aminoalquil, aminocarbonil-C₁-C₄-alquil ou C₁-C₄-alquil-amino-C₁-C₄-alquil que são opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco, preferencialmente por um ou dois, mais preferencialmente

por um, substituintes independentemente selecionados no grupo que consiste em hidróxi, nitro, amino, halógeno, C₁-C₃-alcóxi, ciano, hidróxicarbonil, C₁-C₄-alcóxicarbonil, C₁-C₄-alquilcarbamoil, C₄-C₆-cicloalquilcarbamoil e opcionalmente e independentemente por um, dois ou três substituintes selecionados no grupo que consiste em halógeno, ciano, nitro, hidróxicarbonil, C₁-C₂-alquilcarbamoil, C₁-C₂-alquil, C₁-C₂-alquil halogenado e fenil substituído por C₁-C₂-alcóxi; preferencialmente Q é C₃-C₆-cicloalquil ou C₃-C₆-cicloalquil que é substituído por pelo menos um substituinte selecionado no grupo que consiste em cloro, flúor, bromo, iodo, ciano e hidróxi ou C₆-aril-C₁-C₃-alquil; mais preferencialmente ciclopropil, 1-ciano-ciclopropil ou benzil (-CH₂-C₆H₅);

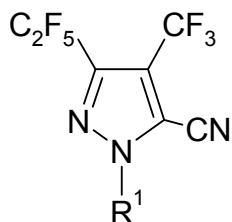
compreendendo as etapas de acordo com qualquer um dos parágrafos [116] a [120].

[122] Uma representação preferencial se refere a um processo de acordo com o parágrafo [121], em que um composto da fórmula (IV) é um composto da fórmula (II), preferencialmente da fórmula (II').

[123] Uma representação preferencial se refere a um processo de acordo com o parágrafo [121] ou [122], em que um composto da fórmula (IV) é o composto (IIa).

[124] Uma representação preferencial se refere a um processo de acordo com qualquer um dos parágrafos [121] a [123], compreendendo ainda nas etapas de:

- reação do composto (I) com um doador de ciano para preparar o intermediário da fórmula (6)

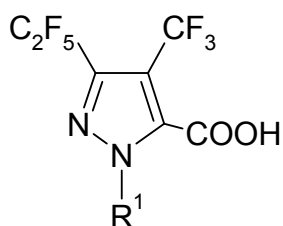


(6),

em que R¹ é (C₁-C₄)-alquil; e

- reação do composto (6) com uma base inorgânica forte em uma primeira etapa de hidrólise seguida pela adição de um ácido

inorgânico em uma segunda etapa de hidrólise para preparar o intermediário da fórmula (7)

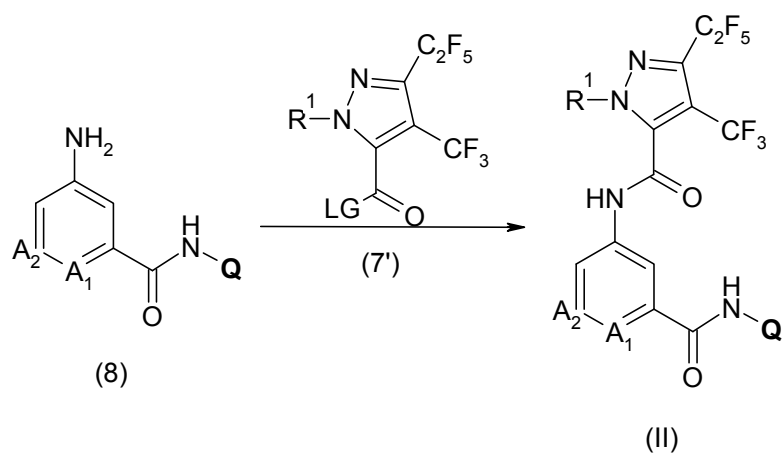


(7),

em que

R¹ é (C₁-C₄)-alquil; e

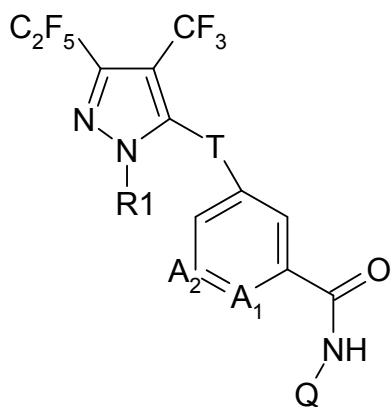
- reação de um composto da fórmula (8) ou seu sal (8') com uma forma ativada (7') do composto (7)



em que R¹, A₁, A₂ e Q são como definido na reivindicação 5 e LG é qualquer grupo de saída,

para preparar um composto da fórmula (II).

[125] Uma representação preferencial se refere a um processo de acordo com o parágrafo [121], em que um composto da fórmula (IV) é um composto da fórmula (III).



(III)

em que

R¹ é (C₁-C₄)-alquil; e

A₁ é C-R²;

R² é hidrogênio, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, opcionalmente C₁-C₆-alquil halogenado, opcionalmente C₁-C₄-alcóxi halogenado, opcionalmente C₁-C₄-alquilsulfonil halogenado, opcionalmente C₁-C₄-alquilsulfinil ou *N*-ciclopropilaminocarbonil halogenado (-C(=O)-NH-ciclopropil); preferencialmente hidrogênio, flúor, cloro bromo, CN, NO₂, metil, etil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, metóxi, etóxi, n-propóxi, 1-metiletóxi, fluorometóxi, difluorometóxi, clorodifluorometóxi, diclorofluorometóxi, trifluorometóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 2-cloro-2,2-difluoroetóxi, pentafluoroetóxi, metilsulfonil, metilsulfinil, trifluorometilsulfonil, trifluorometilsulfinil ou *N*-ciclopropilaminocarbonil, mais preferencialmente hidrogênio, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, metil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, metóxi, etóxi ou pentafluoroetóxi, preferencialmente hidrogênio, flúor, cloro, bromo, mais preferencialmente cloro; e

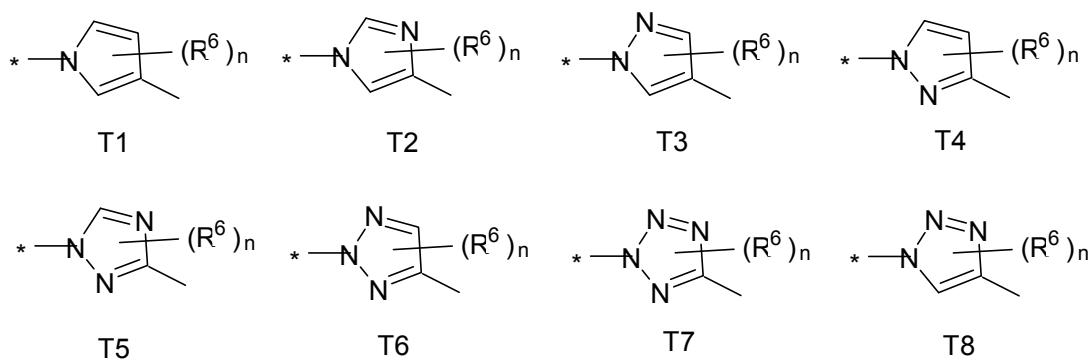
A₂ é C-R³ ou nitrogênio;

R³ é hidrogênio, metil, flúor ou cloro, preferencialmente hidrogênio; e

Q é hidrogênio, ciano, hidróxi, formil ou um dos agrupamentos de C₁-C₆-alquil, C₃-C₆-alquenil, C₃-C₆-alquinil, C₃-C₉-cicloalquil, C₃-C₉-heterocicloalquil, C₁-C₄-alcóxi, C₄-C₁₅-alquilcicloalquil, C₄-C₁₅-cicloalquilalquil, C₁-C₆-hidróxialquil, C₆-aril-C₁-C₃-alquil, C₅-C₆-heteroaril-C₁-C₃-alquil, C₁-C₄-aminoalquil, aminocarbonil-C₁-C₄-alquil ou C₁-C₄-alquil-amino-C₁-C₄-alquil que são opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco, preferencialmente por um ou dois, mais preferencialmente por um, substituintes independentemente selecionados no grupo que consiste em hidróxi, nitro, amino, halógeno, C₁-C₃-alcóxi, ciano, hidróxicarbonil, C₁-C₄-alcóxicarbonil, C₁-C₄-alquilcarbamoil, C₄-C₆-cicloalquilcarbamoil e opcionalmente e independentemente por um, dois ou três substituintes selecionados no grupo que consiste em halógeno, ciano, nitro, hidróxicarbonil, C₁-C₂-alquilcarbamoil, C₁-C₂-alquil, C₁-C₂-alquil

halogenado e fenil substituído por C₁-C₂-alcóxi; preferencialmente Q é C₃-C₆-cicloalquil ou C₃-C₆-cicloalquil que é substituído por pelo menos um substituinte selecionado no grupo que consiste em cloro, flúor, bromo, iodo, ciano e hidróxi ou C₆-aril-C₁-C₃-alquil; mais preferencialmente ciclopropil, 1-ciano-ciclopropil ou benzil (-CH₂-C₆H₅);

T representa um dos T1-T8 heteroaromáticos com 5 membros listados abaixo, onde a ligação com o grupo principal de pirazol é marcada com um asterisco *,



em que

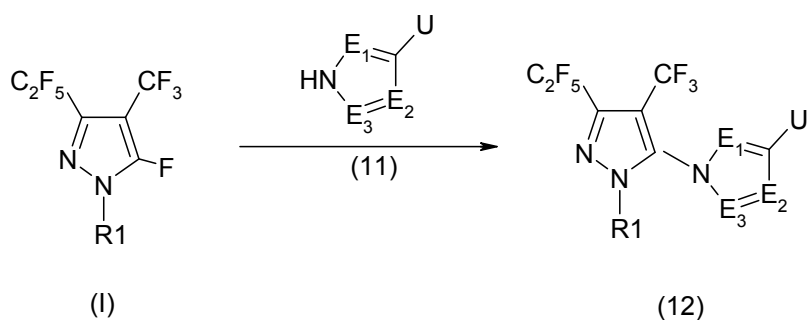
R⁶ independentemente um do outro representa halógeno, ciano, nitro, amino ou opcionalmente C₁-C₆-alquil, C₁-C₆-alquilóxi, C₁-C₆-alquilcarbonil, C₁-C₆-alquilsulfanil, C₁-C₆-alquilsulfinil, C₁-C₆-alquilsulfonil substituído e

n representa os valores 0-2, preferencialmente 0, desde que n seja 0 ou 1 em T5, T6 e T8 e desde que n seja 0 em T7.

[126] Uma representação preferencial se refere a um processo de acordo com o parágrafo [125], em que um composto da fórmula (III) é um composto da fórmula (III'), mais preferencialmente composto (IIIa) ou composto (IIIb).

[127] Uma representação preferencial se refere a um processo de acordo com qualquer um dos parágrafos [125] ou [126], compreendendo ainda nas etapas de

- reação de um composto da fórmula (I) com um intermediário da fórmula (11) por substituição nucleofílica do fluoreto na posição do anel de um composto da fórmula (I) (referida neste documento como etapa 9)

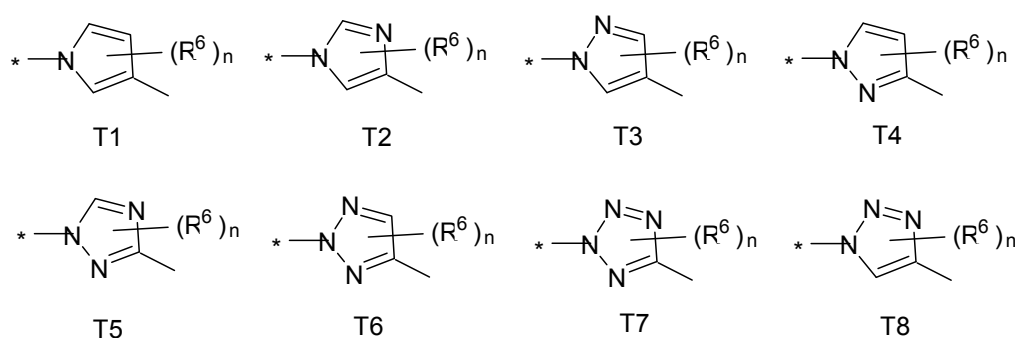


em que

R¹ é opcionalmente (C₁-C₄)-alquil halogenado ou opcionalmente ciclopropil halogenado, e

U representa bromo, iodo, triflato, ácido borônico, éster borônico ou trifluoroboronato; e

os ciclos de cinco membros de E₁-E₃, carbono e nitrogênio representa os heterociclos de 5 membros selecionados no grupo que consiste em



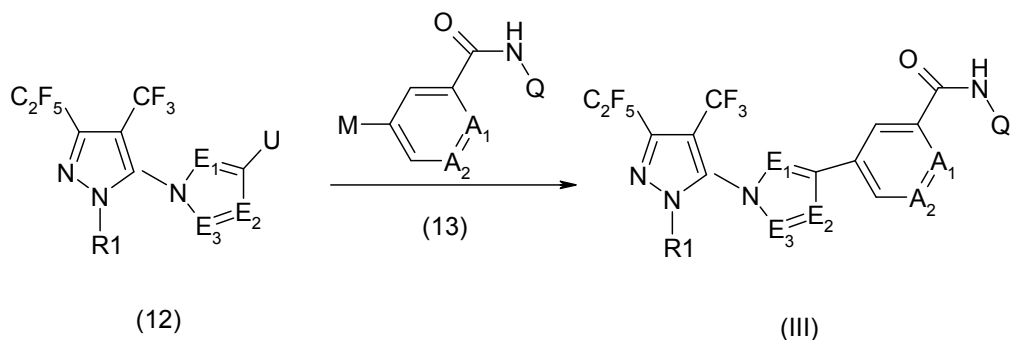
em que

R⁶ independentemente um do outro representa halógeno, ciano, nitro, amino ou opcionalmente C₁-C₆-alquil, C₁-C₆-alquilóxi, C₁-C₆-alquilcarbonil, C₁-C₆-alquilsulfanil, C₁-C₆-alquilsulfinil, C₁-C₆-alquilsulfonil substituído e

n representa os valores 0-2, preferencialmente 0, desde que n seja 0 ou 1 em T5, T6 e T8 e desde que n seja 0 em T7;

para preparar um intermediário da fórmula (12); e

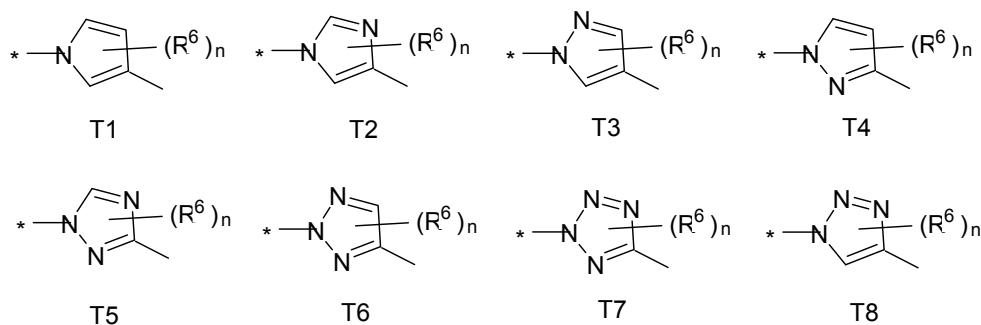
- reação de um composto da fórmula (12) e um composto da fórmula (13) (referida aqui como etapa 10)



em que R^1 , A_1 , A_2 e Q são como definido para um composto da fórmula (III) e

U representa bromo, iodo, triflato, ácido borônico, éster borônico ou trifluoroboronato; e

os ciclos de cinco membros de E_1-E_3 , carbono e nitrogênio representa os heterociclos de 5 membros selecionados no grupo que consiste em



em que

R^6 independentemente um do outro representa halógeno, ciano, nitro, amino ou opcionalmente C_1-C_6 -alquil, C_1-C_6 -alquilóxi, C_1-C_6 -alquilcarbonil, C_1-C_6 -alquilsulfanil, C_1-C_6 -alquilsulfinil, C_1-C_6 -alquilsulfonil substituído e

n representa os valores 0-2, preferencialmente 0, desde que n seja 0 ou 1 em T5, T6 e T8 e desde que n seja 0 em T7; e

M representa bromo, iodo ou triflato quando M representa um ácido borônico, éster borônico ou trifluoroboronato; ou

M representa um ácido borônico, éster borônico ou trifluoroboronato quando U representa bromo, iodo ou triflato para preparar um composto da fórmula (III).

[128] Uma representação preferencial se refere a um processo de acordo com o parágrafo [121], em que um composto da fórmula (IV)

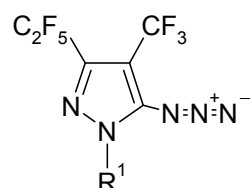
é um composto da fórmula (III'''), preferencialmente da fórmula (III''').

[129] Uma representação preferencial se refere a um processo de acordo com o parágrafo [128]

a) compreendendo ainda as etapas conforme descrito na reivindicação 11; ou

b) ainda compreendendo as etapas de

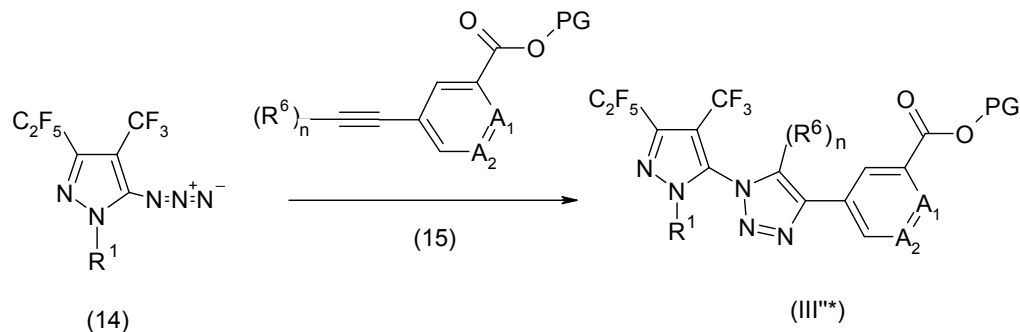
- reação de um composto da fórmula (I) e um doador de azida para preparar um intermediário (14)



(14)

em que R¹ é como definido para um composto da fórmula (III); e

- reação do intermediário (14) com um intermediário da fórmula (15) para produzir um intermediário (III''*) (referido como etapa 12)



em que R¹, R⁶, A₁ e A₂ são como definido para o composto (III), n é 0 ou 1 e PG é qualquer grupo de proteção do grupo carboxílico, como C₁-C₆-alquil (por ex., metil).

[130] Uma representação preferencial se refere a um processo de acordo com qualquer um dos parágrafos [116] a [129], em que R¹ é metil.

[131] A invenção é ilustrada pelos exemplos não limitadores a seguir.

[132] Exemplo 1 N-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluoro-1H-pirazol

[133] Em um frasco de 3 gargalos equipado com condensador, termômetro e um funil de gotejamento, foram colocados 130 ml de cloreto de metileno e perfluoro-2-metil-2-penteno (19,6 g, 0,065 mol) e depois foi adicionado 1,2 g de água. A mistura foi resfriada a 0°C e Et₃N (16,4 g, 0,16 mol) foi acrescentado a uma temperatura entre 0°C e 5°C. A mistura foi agitada nessa temperatura durante 15-30 minutos e solução de metil hidrazina a 40 % em água (8 g) foi adicionada lentamente à mistura a 0°C. A mistura da reação foi agitada durante 1 hora a 5°C e finalmente durante 8 horas a 20°C. A mistura foi lavada com água (3x50 ml), a camada orgânica foi secada em Na₂SO₄, e o solvente foi destilado sob pressão atmosférica. O produto cru foi purificado por destilação a vácuo. O rendimento de N-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluoro -1*H*-pirazol foi de 14,8 g. (80 %), ponto de ebulição 62-65°C a 17 mbar.

¹⁹ F NMR δ: 53,7 (3F), 83,9 (3F), 112,1 (2F), 125,1 (1F) ppm.

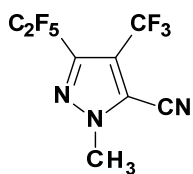
Exemplo 2 N-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluoro-1*H*-pirazol

[134] Em um frasco com 3 gargalos equipado com condensador, termômetro e um funil de gotejamento, foram colocados 100 ml de cloreto de metileno e (perfluoro-2-metil-2-penten-)3-trietilamônio-enolato (25,9 g, 0,065 mol) e depois uma solução de N-metil hidrazina a 40% em água (8 g) foi lentamente adicionada a essa mistura a 0°C. A mistura da reação foi agitada durante 1 hora a 5°C, e finalmente durante 2 horas a 20°C. A mistura foi lavada com água (3x50 ml), a camada orgânica foi secada com Na₂SO₄, e o solvente foi destilado sob pressão atmosférica. O produto cru foi purificado por destilação a vácuo. O rendimento de N-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-5-fluoro -1*H*-pirazol foi de 15,8 g. (85 %), ponto de ebulição 62-65°C a 17 mbar.

¹⁹ F NMR δ: 53,7 (3F), 83,9 (3F), 112,1 (2F), 125,1 (1F) ppm.

Exemplo 3 (etapa 3)

Preparação de 5-Ciano-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1*H*-pirazol (intermediário (6a))



(6a)

[135] 28,6 g (0,1 mol) de 5-fluoro-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol (composto (Ia)) e 9,7 g (0,15 mol) de cianeto de potássio são suspensos em 150 ml de acetonitrila e depois aquecidos sob refluxo durante 5 horas sob uma atmosfera de gás de proteção. Após resfriamento, o precipitado (KCN, KF) foi filtrado e o solvente foi removido a vácuo a 300 mbar para produzir um óleo marrom (27,8 g, 95 %) que foi usado para a etapa adicional sem qualquer purificação.

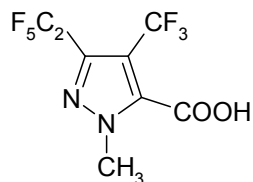
[136] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_3 -acetonitrila): $\delta = 4,11$ (s, 3H, CH_3) ppm

[137] $^{19}\text{F-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = -56,7$ (3F), $-111,4$ (3F), $-111,6$ (2F) ppm.

[138] GC-MS: Tempo de retenção 2,67 min.; massa (m/z): 224 (M) $^+$.

Exemplo 4 (etapa 4)

Preparação de 1-Metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol-5-ácido carboxílico (intermediário (7a))



(7a)

[139] 29,3 g (0,1 M) de 5-ciano-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol (composto (6a)) e 110 g de NaOH a 10 % foram aquecidos em um banho de óleo a 100°C durante 6 horas até que fosse formada uma solução clara. Após resfriamento a 5°C, a mistura da reação foi lentamente acidificada no pH 1 pela adição de HCl a 37% para produzir cristais brancos que foram filtrados, lavados com 40 ml de água gelada e secados para produzir 28 g (7a) de 1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol-5-ácido carboxílico) como um sólido branco com m.p.120-122°C.

[140] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_3 -acetonitrila) $\delta = 4,08$ (s, 3H, CH_3) ppm;

[141] HPLC-MS ^{a)}: logP = 1.86; massa (m/z): 313,0 (M+H) $^+$.

Exemplo 5 (etapa 7)

Preparação de 4-bromo-2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-1,3'-bipirazol (intermediário (12))

[142] 2,00 g (6,99 mmol) de 5-fluoro-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol (composto (Ia)), 1,03 g (6,99 mmol) de 4-bromo-1H-pirazol (composto da fórmula (11)) e 1,93 g de carbonato de potássio são suspensos em 50 ml de tetra-hidrofurano p.a. A mistura da reação foi aquecida sob refluxo durante 16 horas. A mistura da reação resfriada é filtrada e o solvente é removido sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia em coluna em sílica gel.

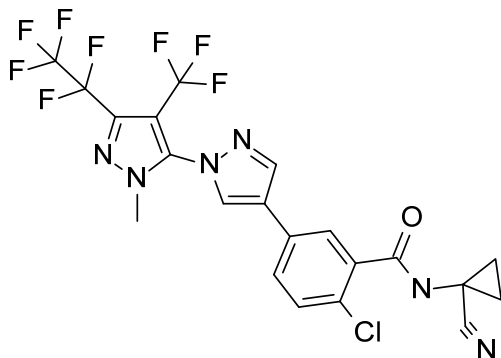
[143] Isso produz 0,69 g de 4-bromo-2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-1,3'-bipirazol como um sólido incolor.

[144] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_3 -acetonitrila): δ = 8,00 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,71 (s, 3H).

[145] HPLC-MS^a): logP = 4,14, massa (m/z) = 413 [M+H]⁺.

Exemplo 6 (etapa 8)

Preparação de 2-Cloro-N-1-ciano-ciclopropil-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-1,3'-bipirazol-4-il]benzamida (composto (IIIa))



(IIIa)

[146] 150 mg (0,36 mmol) 4-bromo-2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-1,3'-bipirazol, 126 mg (0,36 mmol) 2-cloro-N-(1-cianociclopropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)benzamida, 21 mg (0,01 mmol) tetraquis(trifenilfosfina)paládio e 1,1 ml de 1M bicarbonato de sódio aquoso foram misturados com 10,5 ml de isopropanol e aquecidos sob refluxo durante 3 horas. O solvente é removido sob

pressão reduzida, e o resíduo é dissolvido em acetato de etila. A fase orgânica foi lavada duas vezes com água, secada com Na₂SO₄, e filtrada. O solvente é removido sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado via cromatografia em coluna com sílica gel, produzindo 98 mg 2-cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-1,3'-bipirazol-4-il]benzamida como um sólido incolor.

[147] ¹H-NMR (400 MHz, d₃-Acetonitrila): δ = ¹H-NMR (400 MHz, d₃-Acetonitrila): δ = 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,56-1,60 (m, 2H), 1,33-1,36 (m, 2H).

[148] HPLC-MS^a): logP = 3,72, Massa (m/z) = 553,1 [M+H]⁺.

Exemplo 7 (etapa 9)

Preparação de 5-Azido-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol (intermediário (14), R¹ = metil)

[149] 5-Fluoro-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol (preparado de acordo com as etapas 1 a 4; 7 mmol) é adicionado a uma mistura de dimetil sulfóxido (DMSO) (10 ml). A azida sódica (0,5 g; 7,7 mmol) é adicionada à mistura, que é mantida em temperatura ambiente. A mistura é agitada durante a noite em temperatura ambiente. Após a conclusão da reação, uma mistura de água (100 mL) e dietil éter (100 mL) é adicionada. As fases são separadas e a fase aquosa é extraída duas vezes com dietil éter. Este composto é usado sem purificação extra.

Exemplo 8 (etapa 10)

Preparação de 2-Cloro-5-[1-(2-metil-5-pentafluoroetil-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metil éster de ácido benzoico (consulte intermediário (III''*))

[150] 2-Cloro-5-etinil-metil éster de ácido benzoico (1,13g, 5,8 mmol) e 5-Azido-1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometil-1H-pirazol (1,80 g, 5,8 mmol) são suspensos em uma mistura de água e t-BuOH (30 ml). Ascorbato de sódio (0,600 ml 1 M sol. em água, preparado recentemente) é adicionado à mistura seguido por penta-hidrato de sulfato de cobre (II) (0,015 g). A mistura heterogênea resultante é agitada vigorosamente durante 96 horas. A mistura da reação é diluída com água, e o produto é extraído com acetato de

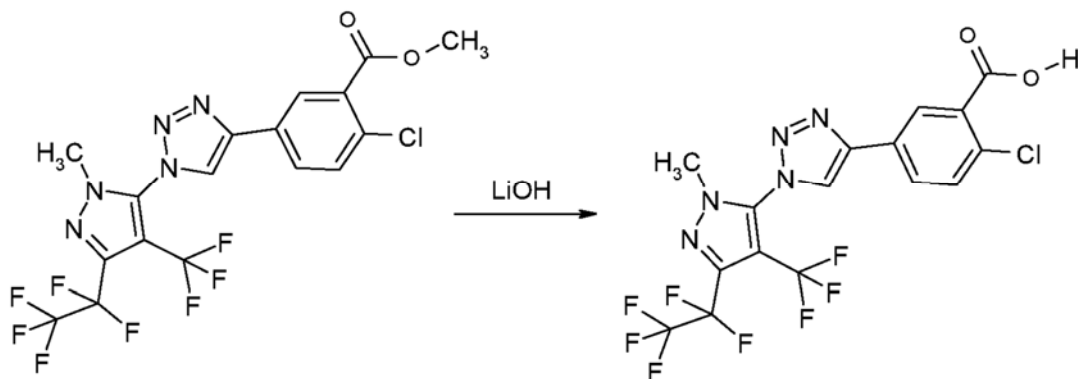
etila. A fase orgânica é lavada com salmoura, secada em sulfato de magnésio e evaporada. O resíduo é submetido à cromatografia em coluna com sílica gel (c-HEX/EtOAc=3: 1) produzindo o produto desejado 2-Cloro-5-[1-(2-metil-5-pentafluoroetil-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metil éster de ácido benzoico (rendimento 53%).

[151] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,47(s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,87 (s, 3H) ppm.

[152] LC-MS RT 2,12, 504 ($\text{M}+\text{H}^+$), 545 ($\text{M}+\text{CH}_3\text{CN}+\text{H}^+$)

Exemplo 9 (etapa 11)

Preparação de 2-Cloro-5-[1-(2-metil-5-pentafluoroetil-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-ácido benzoico (consulte o composto da fórmula (III'''))



(consulte o intermediário (III'')) (consulte o composto da fórmula (III'''))

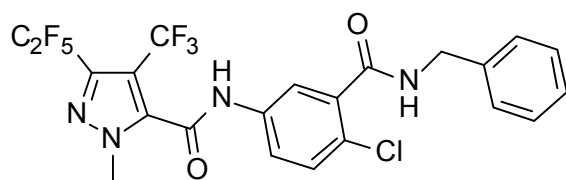
[153] 2-Cloro-5-[1-(2-metil-5-pentafluoroetil-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metil éster de ácido benzoico (1,53g, 3,0 mmol) é suspenso em uma mistura de água e tetra-hidrofurano (1:3, 50 mL) e hidróxido de lítio (0,22 g, 9,1 mmol) é adicionado. A mistura resultante é agitada vigorosamente durante 5 horas a 60°C. A mistura da reação é diluída com água e acidificada com cloreto de hidrogênio (2N). A fase aquosa é extraída duas vezes com AcOEt, secada com MgSO_4 e concentrada sob vácuo para produzir o produto desejado 2-Cloro-5-[1-(2-metil-5-pentafluoroetil-4-trifluorometil-2H-pirazol-3-il)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-ácido benzoico. Este composto foi usado sem purificação extra.

[154] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,52 (s, 1H), 8,18 (Is, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 3,88 (s, 3H) ppm.

[155] LC-MS RT 2,08, 488 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Exemplo 10 (etapa 6)

Preparação de N-[4-cloro-3-(benzilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida (composto (IIa))



(IIa)

[156] 560 mg (1,79 mmol) de 1-metil-3-pentafluoroetil-4-trifluorometilpirazol-5-ácido carboxílico foram suspensos em 10 ml de diclorometano. A suspensão foi resfriada a 0°C e depois misturada subsequentemente com 0,02 ml de *N,N*-dimetilformamida e 188 μl (2,15 mmol; 1,2eq) de cloreto de oxalil. A mistura da reação foi agitada primeiramente durante 0,5 h a 0°C e depois durante 3 horas em temperatura ambiente. O solvente foi removido sob pressão reduzida em um evaporador giratório. O 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-cloreto de carbonil resultante foi usado para a etapa de síntese subsequente sem elaboração adicional.

[157] 88,7 mg (0,34 mmol) de 5-amino-N-benzil-2-clorobenzamida, 2,77 mg (0,02 mmol) de *N,N*-dimetilpiridina-4-amina (DMPA) são dissolvidos em 2,5 ml de acetato de etila. A solução é resfriada a 0°C com o uso de um banho gelado e misturada com 119 μl (0,68 mmol) de *N*-etil-di-isopropilamina. 75,0 mg (0,22 mmol) de 1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-cloreto de carbonil são suspensos em 2,5 ml de acetato de etila e depois adicionados à solução da reação resfriada. A mistura da reação é aquecida durante quatro horas a 50°C e depois é agitada durante 16 horas em temperatura ambiente. A solução da reação é diluída com 10,0 ml de acetato de etila. A fase orgânica é lavada três vezes com 1M ácido clorídrico, duas vezes com 1M solução de

hidróxido de sódio e uma vez com solução de cloreto de sódio saturada. A fase orgânica é secada em sulfato de sódio e filtrada, e o solvente é removido sob pressão reduzida em um evaporador giratório. Isso produz 140 mg (0,17 mmol) de *N*-[4-cloro-3-(benzilcarbamoil)fenil]-1-metil-3-(pentafluoroetil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-carboxamida (97%) como um sólido branco.

[158] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_3 -acetonitrila): δ = 9,29 (bs, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,21-7,52 (m, 6H), 4,54 (d, 2H), 3,97 (s, 3H) ppm.

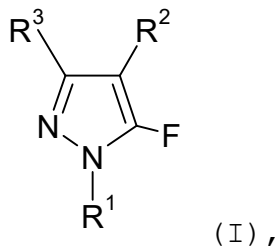
[159] HPLC-MS^{a)}: logP = 3,90 massa (m/z) = 555,1 [M+H]⁺.

¹ A massa informada é o pico do padrão de isótopo do íon [M-H]⁺ com a intensidade mais elevada.

a) Observação sobre a determinação dos valores de logP e detecção da massa: Os valores de logP fornecidos foram determinados de acordo com a diretiva EEC 79/831 Anexo V.A8 por HPLC (High Performance Liquid Chromatography, Cromatografia líquida de alta eficiência) em uma coluna de inversão de fase (C18). Sistema Agilent 1100 LC; 50*4,6 Zorbax Eclipse Plus C18 1,8 micron; eluente A: acetonitrila (0,1% ácido fórmico); eluente B: água (0,09% ácido fórmico); gradiente linear de acetonitrila a 10% a acetonitrila a 95% em 4,25 min, em seguida, acetonitrila a 95% por mais 1,25 min; temperatura do forno de 55°C; fluxo: 2,0 ml/min. A detecção de massa é executada via sistema Agilent MSD

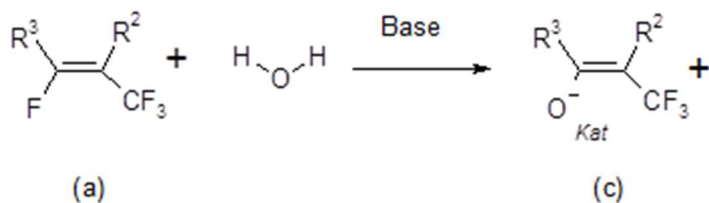
Reivindicações

1. Processo para a síntese de um ou mais 5-fluoro-1H-pirazóis da fórmula geral (I)



caracterizado por

a) uma olefina da fórmula geral (a) reagir com água e uma base para fornecer o composto de fórmula (c),



e

b) o composto de fórmula (c) reagir com uma hidrazina da fórmula (b)

$R^1-NH-NH_2$ (b),

para fornecer o composto de fórmula (I),

em que

R^1 é selecionado de C_1-C_6 alquil,

R^2 é uma porção de tri-halometil com pelo menos um átomo de flúor;

e

R^3 é selecionado de C_1-C_5 -haloalquil

em que Kat é selecionado de Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ , $(NAlquil_4)^+$, $(HNAquil_3)^+$,

em que a reação é realizada a temperaturas variando de $-5^\circ C$ a $50^\circ C$ em um solvente selecionado de diclorometano, dicloroetano acetonitrila e butironitrila.

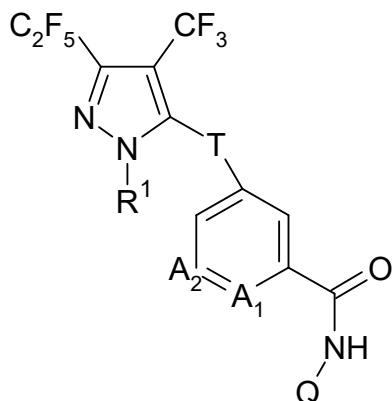
2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo solvente ser selecionado de diclorometano e butironitrila.

3. Processo de acordo com as reivindicações 1 ou 2, caracterizado por

R^2 ser trifluorometil,

R³ ser pentafluoroetil,
e em que Kat é (HNAIqu₃)⁺.

4. Processo para a preparação de um composto da fórmula (IV)



(IV)

caracterizado por

R¹ ser C₁-C₄-alquil; e

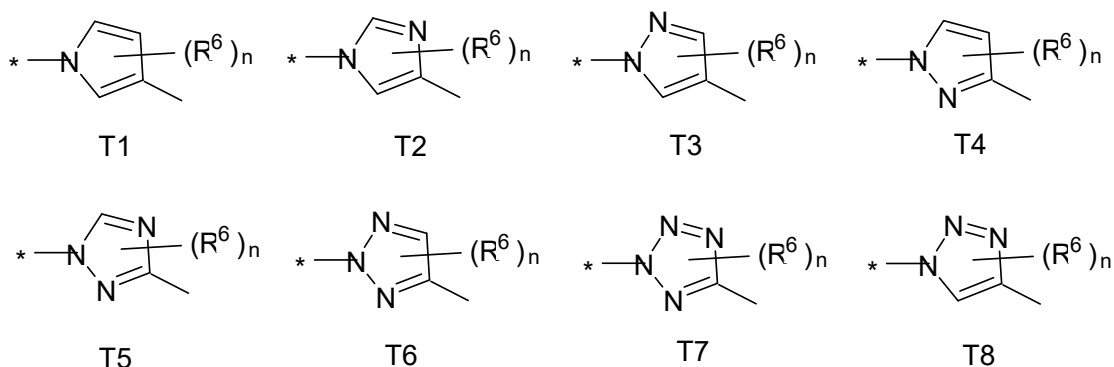
A₁ ser C-R²; e

R² ser hidrogênio, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, opcionalmente C₁-C₆-alquil halogenado, opcionalmente C₁-C₄-alcóxi halogenado, opcionalmente C₁-C₄-alquilsulfonil halogenado, opcionalmente C₁-C₄-alquilsulfinil ou N-ciclopropilaminocarbonil halogenado (-C(=O)-NH-ciclopropil); opcionalmente hidrogênio, flúor, cloro bromo, CN, NO₂, metil, etil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, metóxi, etóxi, n-propóxi, 1-metiletóxi, fluorometóxi, difluorometóxi, clorodifluorometóxi, diclorofluorometóxi, trifluorometóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 2-cloro-2,2-difluoroetóxi, pentafluoroetóxi, metilsulfonil, metilsulfinil, trifluorometilsulfonil, trifluorometilsulfinil ou N-ciclopropilaminocarbonil, opcionalmente hidrogênio, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, metil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, metóxi, etóxi ou pentafluoroetóxi, preferencialmente hidrogênio, flúor, cloro, bromo, mais preferencialmente cloro; e

A₂ é C-R³ ou nitrogênio; e

R³ é hidrogênio, metil, flúor ou cloro, preferencialmente hidrogênio; e

T representa um dos grupos T1-T9 listados abaixo, onde a ligação com o grupo principal de pirazol é marcada com um asterisco *,



; ou

*-C(=O)-NH-

T9

; e

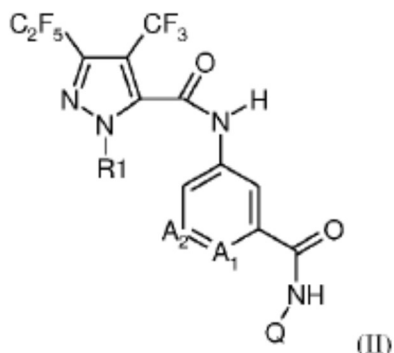
R^6 independentemente um do outro representa halógeno, ciano, nitro, amino ou opcionalmente C_1 - C_6 -alquil, C_1 - C_6 -alquilóxi, C_1 - C_6 -alquilcarbonil, C_1 - C_6 -alquilsulfanil, C_1 - C_6 -alquilsulfinil, C_1 - C_6 -alquilsulfonil substituído e

n representa os valores 0-2, opcionalmente 0, desde que n seja 0 ou 1 em T5, T6 e T8 e desde que n seja 0 em T7; e

Q é hidrogênio, ciano, hidróxi, formil ou um dos agrupamentos de C_1 - C_6 -alquil, C_3 - C_6 -alquenil, C_3 - C_6 -alquinil, C_3 - C_9 -cicloalquil, C_3 - C_9 -heterocicloalquil, C_1 - C_4 -alcóxi, C_4 - C_{15} -alquilcicloalquil, C_4 - C_{15} -cicloalquilalquil, C_1 - C_6 -hidróxialquil, C_6 -aril- C_1 - C_3 -alquil, C_5 - C_6 -heteroaril- C_1 - C_3 -alquil, C_1 - C_4 -aminoalquil, aminocarbonil- C_1 - C_4 -alquil ou C_1 - C_4 -alquil-amino- C_1 - C_4 -alquil que são opcionalmente substituídos por um, dois, três, quatro ou cinco, opcionalmente por um ou dois, opcionalmente por um, substituintes independentemente selecionados no grupo que consiste em hidróxi, nitro, amino, halógeno, C_1 - C_3 -alcóxi, ciano, hidróxicarbonil, C_1 - C_4 -alcóxicarbonil, C_1 - C_4 -alquilcarbamoil, C_4 - C_6 -cicloalquilcarbamoil e opcionalmente e independentemente por um, dois ou três substituintes selecionados no grupo que consiste em halógeno, ciano, nitro, hidróxicarbonil, C_1 - C_2 -alquilcarbamoil, C_1 - C_2 -alquil, C_1 - C_2 -alquil halogenado e fenil substituído por C_1 - C_2 -alcóxi; opcionalmente Q é C_3 - C_6 -cicloalquil ou C_3 - C_6 -cicloalquil que é substituído por pelo menos um substituinte selecionado no grupo que consiste em cloro, flúor, bromo, iodo, ciano e hidróxi ou C_6 -aril- C_1 - C_3 -alquil; opcionalmente ciclopropil, 1-ciano-ciclopropil ou benzil ($-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$);

compreendendo as etapas de acordo com as reivindicações 1 a 3.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo composto da fórmula (IV) ser um composto da fórmula (II):



em que

R¹ é C₁-C₄ alquil

A₁ é CR₂, em que

R² é hidrogênio, flúor, cloro, bromo, CN, NO₂, metil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, metoxi, etoxi ou pentafluoroetoxi

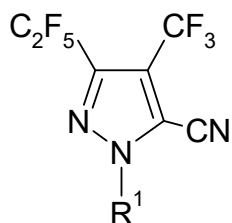
A₂ é CR₃ ou N, em que

R³ é hidrogênio, metil, flúor, cloro,

Q é ciclopropil, 1-ciano-ciclopropil ou benzil (-CH₂-C₆H₅).

6. Processo de acordo com as reivindicações 4 ou 5, caracterizado por compreender ainda as etapas de:

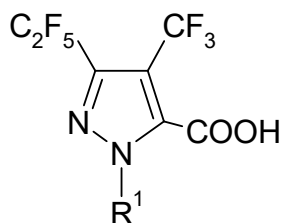
- reação do composto (I) com um doador de ciano para preparar o intermediário da fórmula (6)



(6),

em que R¹ é (C₁-C₄)-alquil; e

- reação do composto (6) com uma base inorgânica forte em uma primeira etapa de hidrólise seguida pela adição de um ácido inorgânico em uma segunda etapa de hidrólise para preparar o intermediário da fórmula (7)

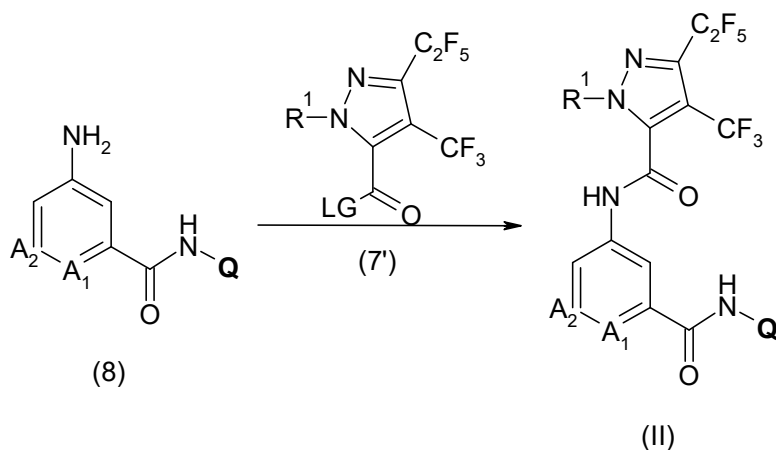


(7),

em que

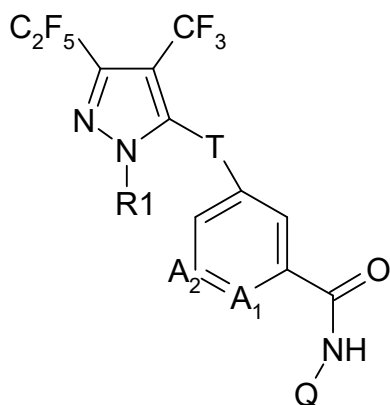
R¹ é (C₁-C₄)-alquil; e

- reação de um composto da fórmula (8) ou seu sal (8') com uma forma ativada (7') do composto (7)



em que em que R¹, A₁, A₂ e Q, são conforme definidos na reivindicação 4 e, LG é qualquer grupo de saída, para preparar um composto da fórmula (II).

7. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por um composto da fórmula (IV) ser um composto da fórmula (III)



(III)

em que

R¹ é (C₁-C₄)-alquil; e

A₁ é C-R²;

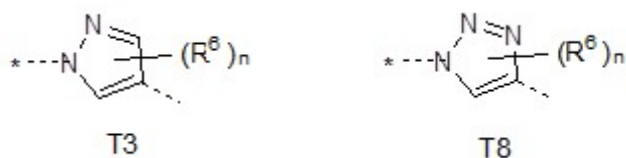
R^2 é hidrogênio, flúor, cloro, bromo, CN, NO_2 , metil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, metóxi, etóxi ou pentafluoroetóxi; e

A_2 é $\text{C}-R^3$ ou nitrogênio;

R^3 é hidrogênio, metil, flúor ou cloro, opcionalmente hidrogênio; e

Q é ciclopropil, 1-ciano-ciclopropil ou benzil ($-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$);

T representa um dos T3 ou T8 heteroaromáticos com 5 membros listados abaixo, onde a ligação com o grupo principal de pirazol é marcada com um asterisco *,

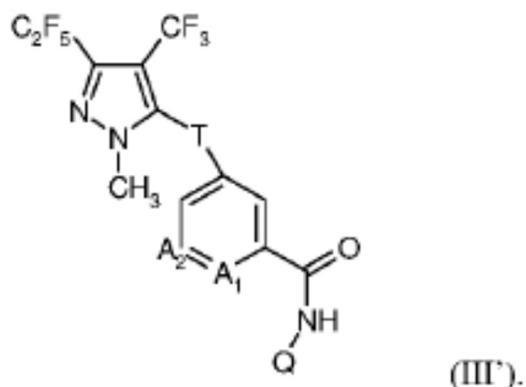


em que

R^6 independentemente um do outro representa halógeno, ciano, nitro, amino ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilóxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilcarbonil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilsulfanil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilsulfinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilsulfonil opcionalmente substituído e

n representa os valores 0-2, preferencialmente 0, desde que n seja 0 ou 1 em T8.

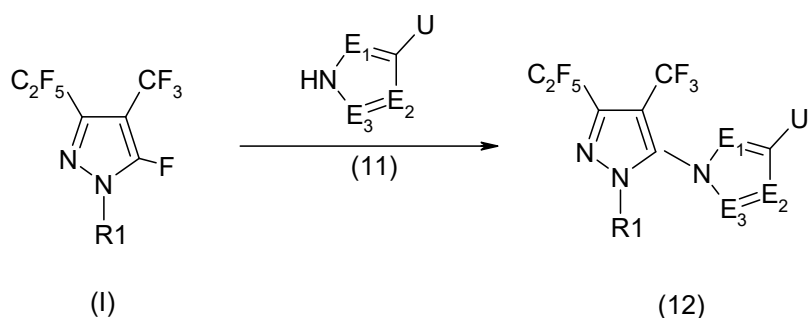
8. Processo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por um composto da fórmula (III) ser um composto da fórmula (III'):



9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 8, caracterizado por compreender as etapas de

- reação de um composto da fórmula (I) com um intermediário da

fórmula (11) por substituição nucleofílica do fluoreto na posição do anel de um composto da fórmula (I)

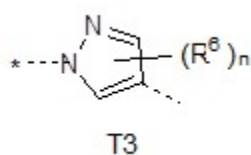


em que

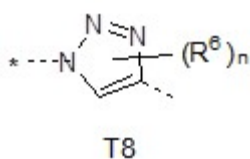
R^1 é opcionalmente $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alquil halogenado ou opcionalmente ciclopropil halogenado, e

U representa bromo, iodo, triflato, ácido borônico, éster borônico ou trifluoroboronato; e

os ciclos de cinco membros de $\text{E}_1\text{-E}_3$, carbono e nitrogênio representa os heterociclos de 5 membros selecionados no grupo que consiste em



ou



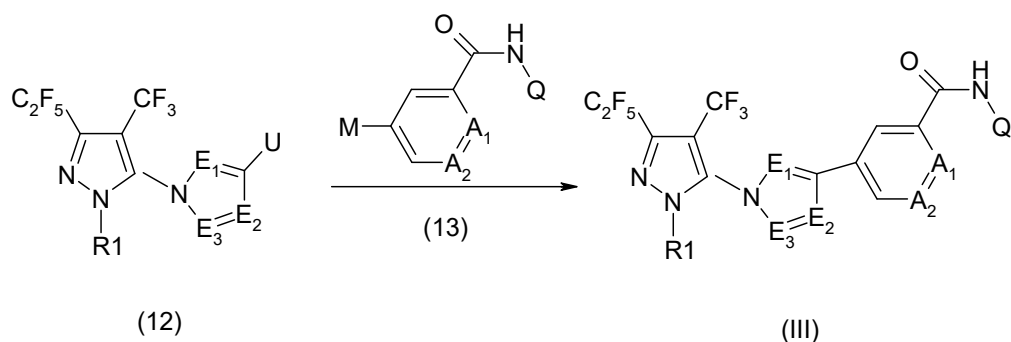
em que

R^6 independentemente um do outro representa halógeno, ciano, nitro, amino ou $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilóxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilcarbonil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilsulfanil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilsulfinil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilsulfonil opcionalmente substituído e

n representa os valores 0-2, opcionalmente 0, desde que n seja 0 ou 1 em T5, T6 e T8 e desde que n seja 0 em T7;

para preparar um intermediário da fórmula (12); e

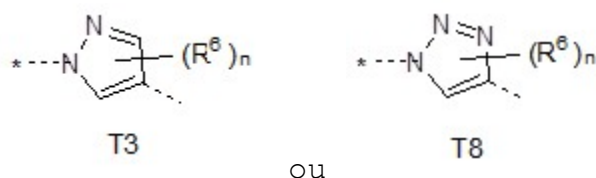
- reação de um composto da fórmula (12) e um composto da fórmula (13)



em que R^1 , A_1 , A_2 e Q são como definidos para um composto da fórmula (III) e

U representa bromo, iodo, triflato, ácido borônico, éster borônico ou trifluoroboronato; e

os ciclos de cinco membros de E_1-E_3 , carbono e nitrogênio representa os heterociclos de 5 membros selecionados no grupo que consiste em



em que

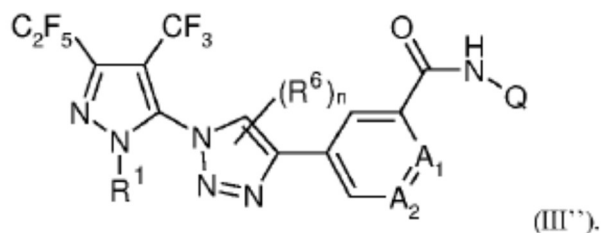
R^6 independentemente um do outro representa halógeno, ciano, nitro, amino ou C_1-C_6 -alquil, C_1-C_6 -alquilóxi, C_1-C_6 -alquilcarbonil, C_1-C_6 -alquilsulfanil, C_1-C_6 -alquilsulfinil, C_1-C_6 -alquilsulfonil opcionalmente substituído e

n representa os valores 0-2, opcionalmente 0, desde que n seja 0 ou 1 em T8; e

M representa bromo, iodo ou triflato quando M representa um ácido borônico, éster borônico ou trifluoroboronato; ou

M representa um ácido borônico, éster borônico ou trifluoroboronato quando U representa bromo, iodo ou triflato para preparar um composto da fórmula (III).

10. Processo de acordo com a reivindicação 4, caracterizado por um composto da fórmula (IV) ser um composto da fórmula (III'):

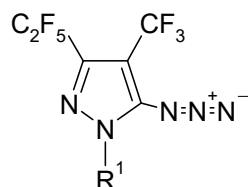


11. Processo de acordo com a reivindicação 10 caracterizado por

a) ainda compreender as etapas conforme descritas na reivindicação 10; ou

b) ainda compreender as etapas de

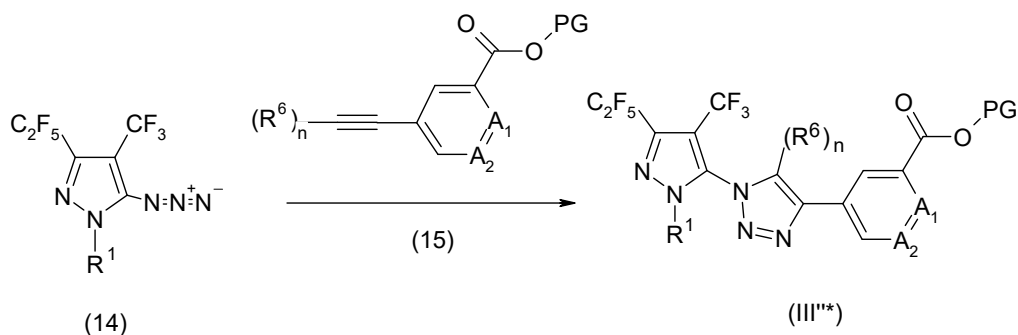
- reação de um composto da fórmula (I) e um doador de azida para preparar um intermediário (14)



(14)

em que R¹ é como definido para um composto da fórmula (III); e

- reação do intermediário (14) com um intermediário da fórmula (15) para produzir um intermediário (III'')



em que R¹, R⁶, A₁ e A₂ são como definidos para o composto (III), n é 0 ou 1 e PG é qualquer grupo de proteção do grupo carboxílico, como C₁-C₆-alquil (preferencialmente, metil).

12. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por R¹ ser metil.