

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. Juni 2003 (26.06.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/051820 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 227/16**,
C07D 231/14

SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/13721

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:
4. Dezember 2002 (04.12.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(30) Angaben zur Priorität:
101 61 978.2 17. Dezember 2001 (17.12.2001) DE

(71) **Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];** 51368 Leverkusen (DE).

(72) **Erfinder; und**

(75) **Erfinder/Anmelder (nur für US): LUI, Norbert [DE/DE];** Roggendorfstr. 51, 51061 Köln (DE). **BRACKEMEYER, Thomas [DE/DE];** Luisenstr. 11 - 13, 50679 Köln (DE). **MÜLLER, Peter [DE/DE];** Altenberger-Dom-Str. 44, 51519 Odenthal (DE). **SCHNEIDER, Marielouise [DE/DE];** Heymannstr. 38, 51373 Leverkusen (DE).

(74) **Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT;** 51368 Leverkusen (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) **Title:** METHOD FOR PRODUCING 2-HALOGENACYL-3-AMINO-ACRYLIC ACID DERIVATIVES

(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-HALOGENACYL-3-AMINO-ACRYLSÄURE- DERIVATEN

(57) **Abstract:** The invention relates to an improved method for producing 2-halogenacyl-3-amino-acrylic acid derivatives, and to pyrazol-4-carboxylic acids and derivatives thereof both of which obtained from the 2-halogenacyl-3-amino-acrylic acid derivatives.

(57) **Zusammenfassung:** Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-derivaten und daraus erhältlichen Pyrazol-4-carbonsäuren und Derivaten davon.



WO 03/051820 A1

Verfahren zur Herstellung von 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-derivaten

Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-derivaten und daraus erhältlichen Pyrazol-4-carbonsäure-derivaten.

5

2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-derivate wie z.B. 2-Trifluoracetyl-3-amino-acrylsäureester sind wertvolle Zwischenprodukte bei der Herstellung von substituierten Pyrazolen, die als Fungizide, Pestizide und Herbizide Verwendung finden.

10

Aus EP-A 1 000 926 ist ein Verfahren zur Herstellung von 2-Trihalogenacetyl-3-amino-acrylsäureestern bekannt, bei der Trihalogenacetylacetate mit ortho-Ameisensäure-derivaten substituiert werden. Die erreichten Ausbeuten der Reaktion liegen jedoch bei lediglich 61,8 % und sind für eine industrielle Anwendung nicht akzeptabel.

15

Eine weitere Methode zur Herstellung derartiger Verbindungen ist von Bartnik et. al. (Tetrahedron Lett. (1996), 37(48), 8751-8754) beschrieben. Dabei werden β -Chloracroleine mit sek. Aminen in Diethylether bei RT und Ausbeuten von 44 bis 84 % umgesetzt.

20

Nachteilig an diesem Verfahren ist jedoch, dass die als Ausgangsverbindungen eingesetzten Chloracroleine schwierig herzustellen und daher für eine technische Anwendung zu teuer sind.

25

Es bestand daher das Bedürfnis ausgehend von einfach zugänglichen Edukten ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-derivaten zu entwickeln.

30

Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäureestern gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, dass

- a) N-substituierte 3-Amino-acrylsäureester mit Halogenalkylcarbonsäureanhydriden in Gegenwart von Base und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösungsmittel umgesetzt werden.
Gegebenenfalls können die auf diese Weise erhaltenen 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-ester
- 5
- b) durch Umsetzung mit Hydrazinen in 3-Halogenalkyl-4-pyrazolcarbonsäureester überführt werden, die
- 10
- c) gegebenenfalls durch saure oder alkalische Verseifung weiter zu 3-Halogenalkyl-4-pyrazolcarbonsäuren umgesetzt werden können.

3-Amino-acrylsäureester sind im Rahmen der Erfindung beispielsweise und bevorzugt solche der allgemeinen Formel (I),

15



in der

R¹ für C₁-C₁₂-Alkyl, C₆-C₁₈-Aryl oder C₇-C₁₉-Arylalkyl stehen und

20

R² und R³ jeweils unabhängig voneinander für C₁-C₁₂-Alkyl oder C₇-C₁₉-Arylalkyl stehen.

Bevorzugt steht R¹ für C₁-C₄-Alkyl, besonders bevorzugt für Methyl oder Ethyl und R² und R³ jeweils unabhängig voneinander bevorzugt für C₁-C₄-Alkyl, besonders bevorzugt für Methyl oder Ethyl.

25

Besonders bevorzugte 3-Amino-acrylsäureester der allgemeinen Formel (I) sind 3-(N,N-Dimethylamino)-acrylsäuremethylester und 3-(N,N-Diethylamino)-acrylsäure-

ethylester von denen sind 3-(N,N-Dimethylamino)-acrylsäuremethylester noch weiter bevorzugt ist.

Die einzusetzenden 3-Amino-acrylsäureester sind nach Literatur oder analog dazu
5 herstellbar (EP-A 608 725).

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung einen geradkettigen, cyclischen, verzweigten
oder unverzweigten Alkyl-Rest, der gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkoxy-Reste wie
zum Beispiel Methoxy oder Ethoxy weiter substituiert sein kann. Gleiches gilt für
10 den Alkylenteil eines Arylalkyl-Restes.

Beispielsweise steht C₁-C₄-Alkyl für Methyl, Ethyl, Ethoxyethyl, n-Propyl, Isopropyl,
n-Butyl und tert. Butyl, C₁-C₈-Alkyl; darüber hinaus für n-Pentyl, Cyclohexyl, n-
Hexyl, n-Octyl oder iso-Octyl, C₁-C₁₂-Alkyl darüber hinaus z.B. für n-Decyl und n-
15 Dodecyl.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung einen geradkettigen, cyclischen, verzweigten
oder unverzweigten Alkoxy-Rest, der gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkoxy-Reste wie
zum Beispiel Methoxy oder Ethoxy weiter substituiert sein kann.

Beispielsweise steht C₁-C₆-Alkoxy für Methoxy, Ethoxy, 2-ethoxy-ethoxy, n-
20 Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, tert. Butoxy oder Cyclohexyloxy.

Aryl steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise und bevorzugt für carbo-
cyclische aromatische Reste mit 6 bis 18 Gerüstkohlenstoffatomen (C₆-C₁₈-Aryl),
25 wie z.B. Phenyl oder Naphthyl.

Weiterhin können die carbocyclischen aromatischen Reste mit bis zu fünf gleichen
oder verschiedenen Substituenten pro Cyclus substituiert sein, wie beispielsweise
ausgewählt aus der Gruppe Chlor, Fluor, Nitro, Cyano, C₁-C₄-Alkyl wie z.B. Methyl
30 oder Ethyl, C₁-C₄-Acyl wie zum Beispiel Acetyl, C₁-C₄-Alkoxy wie z.B. Methoxy

Beispiele für C₆-C₁₀-Aryl-Reste sind Phenyl, o-,m-, p-Tolyl, o-, m-, p-Anisyl und Naphthyl für C₆-C₁₈-Aryl darüberhinaus z.B. Anthracenyl.

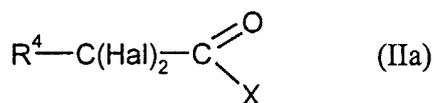
5 Gleiches gilt für den Arylteil eines Arylalkyl-Restes. C₇-C₁₃-Arylalkyl steht beispielsweise für Benzyl oder die isomeren 1-Methylbenzyle, C₇-C₁₃-Arylalkyl darüberhinaus z.B. für Fluorenyl.

10 Im Schritt a) des erfindungsgemäßen Verfahrens werden Halogenalkylcarbonsäureanhydride eingesetzt.

Unter Halogenalkylcarbonsäureanhydriden sind im Rahmen der Erfindung nicht nur symmetrische Anhydride oder gemischte Anhydride von verschiedenen Halogenalkylcarbonsäuren zu verstehen, sondern auch gemischte Anhydride von Halogenalkylcarbonsäuren mit organischen Säuren wie zum Beispiel Sulfonsäuren oder
15 anorganischen Säuren wie zum Beispiel Halogenwasserstoffsäuren. Letztere werden häufig auch als Halogenalkylcarbonsäurehalogenide bezeichnet.

Als Halogenalkylcarbonsäureanhydride werden beispielsweise und bevorzugt solche der allgemeinen Formeln (IIa) eingesetzt,

20



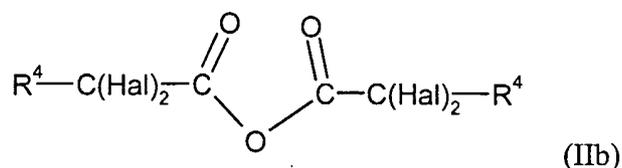
in der

25 X für Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt Chlor und

Hal jeweils unabhängig voneinander für Chlor oder Fluor, bevorzugt Fluor und

30 R⁴ für Chlor, Fluor C₁-C₁₂-Halogenalkyl, C₁-C₁₂-Alkyl, C₆-C₁₈-Aryl oder C₆-C₁₉-Arylalkyl, bevorzugt Chlor, Fluor, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, Nonafluorbutyl und C₁-C₄-Alkyl, besonders bevorzugt für Fluor steht.

Weiterhin werden als Halogenalkylcarbonsäureanhydride beispielsweise und bevorzugt solche der allgemeinen Formel (IIb) eingesetzt



5 in der

Hal und die Reste R^4 jeweils unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzen, die unter der allgemeinen Formel (IIa) angegeben wurden. Bevorzugt sind in der allgemeinen Formel (IIb) die Reste R^4 identisch.

10

Halogenalkyl steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise und bevorzugt für einen verzweigten oder unverzweigten, offenkettigen oder cyclischen Alkylrest, der einfach, mehrfach oder vollständig durch Halogenatome ausgewählt aus der Gruppe Chlor und Fluor substituiert ist.

15

Beispielsweise und bevorzugt steht $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ -Halogenalkyl für Trifluormethyl, Trichlormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, Pentafluorethyl und Nonafluorbutyl.

20

Beispielsweise und bevorzugt werden als Halogenalkylcarbonsäureanhydride Trifluoressigsäureanhydrid, Trifluoressigsäurechlorid, Trichloressigsäureanhydrid und Trichloressigsäurechlorid eingesetzt.

25

Das molare Verhältnis von Halogenalkylcarbonsäureanhydriden zu eingesetzten 3-Amino-acrylsäureestern kann beispielsweise 0,3 bis 1,5 betragen, bevorzugt 0,8 bis 1,1, besonders bevorzugt 0,95 bis 1,05.

Als Basen eignen sich beispielsweise und bevorzugt tertiäre Stickstoffbasen, Carbonate, Hydride.

Besonders bevorzugt werden tertiäre Stickstoffbasen, wie zum Beispiel tertiäre Amine, substituierte oder unsubstituierte Pyridine und substituierte oder unsubstituierte Chinoline, eingesetzt.

- 5 Ganz besonders bevorzugt werden als Basen Pyridin, 2-, 3-, 4-Picolin, 2,6-Lutidin, Chinolin und solche der allgemeinen Formel (IIIa) eingesetzt,



- 10 in der R^5 , R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander für C_1 - C_{16} -Alkyl, C_7 - C_{19} -Arylalkyl oder C_6 - C_{18} -Aryl stehen oder jeweils zwei Reste zusammen auch Teil eines 5 bis 8 gliedrigen N-heterocyclischen Restes sein können, oder alle drei Reste zusammen Teil eines N-heterobicyclischen oder N-heterotricyclischen Restes mit 5 bis 9 Ringatomen pro Cyclus sein können die gegebenenfalls auch andere
15 Heteroatome wie zum Beispiel Sauerstoff enthalten können.

Ebenfalls bevorzugt können als Basen solche der allgemeinen Formel (IIIb) eingesetzt werden,

- 20 $\text{R}^8\text{R}^9\text{-N-A-NR}^{10}\text{R}^{11} \quad (\text{IIIb}),$

in der

- A für C_2 - C_8 -Alkylen wie beispielsweise und bevorzugt 1,2-Ethylen, 1,3 Propylen, 2,3-Butylen, 1,2-cyclohexylen oder C_6 - C_{18} -Arylen wie zum Beispiel 1,2-Phenylen stehen kann und
25

die Reste R^8 , R^9 , R^{10} und R^{11} jeweils unabhängig voneinander für

- C_1 - C_{18} -Alkyl, C_7 - C_{19} -Arylalkyl oder C_6 - C_{18} -Aryl stehen oder jeweils zwei Reste zusammen auch Teil eines 5 bis 8 gliedrigen N-heterocyclischen Ringes oder zwischen den beiden Stickstoffatomen verbrückend sein können oder alle vier Reste zusammen
30

Teil eines Bis-N-heterobicyclischen oder Bis-N-heterotricyclischen Restes mit 5 bis 9 Ringatomen pro Cyclus sein können die gegebenenfalls auch andere Heteroatome wie zum Beispiel Sauerstoff enthalten können.

5 Bevorzugte Beispiele für Basen der allgemeinen Formel (IIIa) sind Trimethylamin, Triethylamin, Tri-n-propylamin, Tri-n-butylamin, Tri-n-hexylamin, Tri-cyclohexylamin, N-Methyl-cyclohexylamin, N-Ethyl-cyclohexylamin, N-Methylpyrrolidin, N-Ethylpyrrolidin, N-Methylpiperidin, N-Ethylpiperidin, N,N-Dimethylanilin, N-Methylmorpholin, N-Ethylmorpholin, Dimethylhexadecylamin und N,N-Dimethyl-
10 benzylamin.

Gleichsam bevorzugte Beispiele für Basen der allgemeinen Formel (IIIb) sind N,N,N,N-Tetramethylethylendiamin, N,N-Dimethyl-1,4-diazacyclohexan, N,N-Diethyl-1,4-diazacyclohexan, 1,8-Bis-(Dimethylamino)naphthalin, Diazabicyclooctan
15 (DABCO), Diazabicyclononan (DBN) und Diazabicycloundecan (DBU).

Ganz besonders bevorzugt wird als Base Triethylamin eingesetzt.

Das molare Verhältnis von Base zu eingesetzten Halogenalkylcarbonsäureanhydriden
20 kann beispielsweise 0,3 bis 3 betragen, bevorzugt 1,0 bis 2,0, besonders bevorzugt 1,05 bis 1,5.

Der Einsatz größerer Mengen an Base ist unkritisch aber unwirtschaftlich.

25 Die Umsetzung der 3-Amino-acrylsäureester mit Halogenalkylcarbonsäureanhydriden in Gegenwart von Base kann beispielsweise bei Temperaturen von -30 bis 120°C, bevorzugt -10 bis 20°C durchgeführt werden.

Bevorzugt wird die Reaktion in Gegenwart von Lösungsmittel durchgeführt.

30

Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, die weiterhin durch Fluor- und Chloratome substituiert sein können, Ether, wie z.B. THF oder Dioxan.

5 Beispielsweise und bevorzugt seien genannt Toluol, o-,m-,p-Xylol, Chlorbenzol, Fluorbenzol, die isomeren Chlor-Fluorbenzole, Dichlormethan, n-Hexan, Cyclohexan, Methylcyclohexan, Heptan, Octan, iso-Octan, Petrolether, Benzinfraktionen, THF oder Dioxan, besonders bevorzugt ist Toluol.

10 Pro Mol 3-Amino-acrylsäurederivat kann man beispielsweise 50 bis 1000 ml Lösungsmittel einsetzen. Bevorzugt liegt diese Menge bei 100 bis 600 ml. Größere Lösungsmittelmengen sind nicht kritisch, aber unwirtschaftlich.

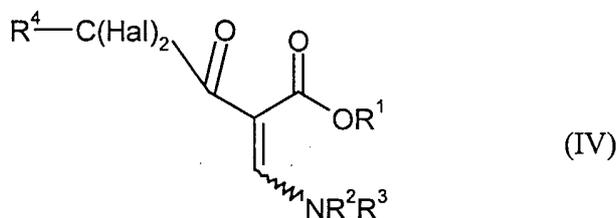
15 Man kann beispielsweise so vorgehen, dass man Base und Halogenalkylcarbonsäureanhydrid in einem Lösungsmittel vorlegt und 3-Amino-acrylsäurederivat zugibt.

20 In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens legt man 3-Amino-acrylsäurederivat und Base in einem Lösungsmittel vor und gibt das Halogenalkylcarbonsäureanhydrid zu.

25 Zur Aufarbeitung kann man beispielsweise so vorgehen, dass man gegebenenfalls ausgefallene Salze z.B. durch Filtration, Zentrifugation oder Sedimentation und Dekantieren abtrennt und die so erhaltene Reaktionslösung entweder direkt weiter umsetzt oder zur Gewinnung der 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-ester z.B. bis zur Trockene einengt.

30 Gegebenfalls können die 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-derivate durch Destillation weiter gereinigt werden, für den Einsatz zur Herstellung von 3-Halogenalkyl-4-pyrazolcarbonsäure-estern ist dies jedoch nicht nötig.

Auf erfindungsgemäße Weise werden beispielsweise und bevorzugt 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-ester der allgemeinen Formel (IV) erhalten,



5 in der

Hal und R⁴ jeweils unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzen, die unter der allgemeinen Formel (IIa) angegeben wurden und

10

R² und R³ jeweils unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzen, die unter der allgemeinen Formel (I) angegeben wurden.

15 Als bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) seien genannt:

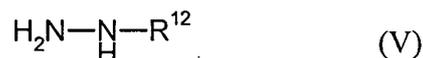
- 3-N,N-Dimethylamino-2-trifluoracetyl-acrylsäuremethylester,
- 3-N,N-Diethylamino-2-trifluoracetyl-acrylsäureethylester,
- 3-N,N-Dimethylamino-2-trichloracetyl-acrylsäuremethylester,
- 20 3-N,N-Diethylamino-2-trichloracetyl-acrylsäureethylester,
- 3-N,N-Dimethylamino-2-trichloracetyl-acrylsäureethylester,
- 3-N,N-Diethylamino-2-trichloracetyl-acrylsäuremethylester,
- 3-N,N-Dimethylamino-2-trifluoracetyl-acrylsäureethylester und
- 3-N,N-Diethylamino-2-trifluoracetyl-acrylsäureethylester.

25

Die auf erfindungsgemäße Weise hergestellten 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-derivate eignen sich insbesondere zur Herstellung von 3-Halogenalkyl-4-pyrazol-carbonsäure-estern (Schritt b).

Beispielsweise und bevorzugt kann man die 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-ester der allgemeinen Formel (IV) durch Umsetzung mit Hydrazinen der allgemeinen Formel (V) gegebenenfalls in Gegenwart von Lösungsmittel in 3-Halogenalkyl-4-pyrazolcarbonsäure-ester der allgemeinen Formel (VI) überführen.

5



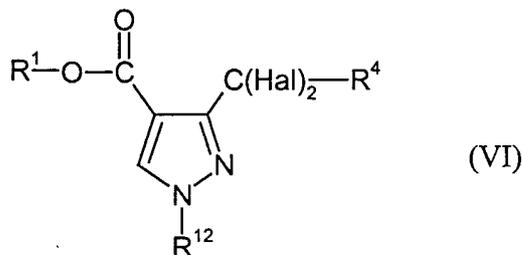
In der allgemeinen Formel (V) steht R^{12} beispielsweise und bevorzugt für Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl, C_6 - C_{18} -Aryl oder C_7 - C_{19} -Arylalkyl, besonders bevorzugt für C_1 - C_4 -Alkyl.

10

Ganz besonders bevorzugt werden Hydrazin, Methylhydrazin und Ethylhydrazin eingesetzt, wobei Methylhydrazin noch weiter bevorzugt ist.

15

In der Formel (VI)



(VI)

besitzen

20

R^1 die gleiche Bedeutung und Vorzugsbereiche, die unter der allgemeinen Formel (I) angegeben wurden und

25

Hal und R^4 jeweils unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung und Vorzugsbereiche, die unter der allgemeinen Formel (IIa) angegeben wurden und

R¹² unabhängig davon die gleiche Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzt, die unter der allgemeinen Formel (V) angegeben wurden.

Als bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) seien genannt:

5

1-Methyl-3-trifluormethyl-4-pyrazolcarbonsäuremethylester

1-Methyl-3-trifluormethyl-4-pyrazolcarbonsäureethylester

1-Methyl-3-trichlormethyl-4-pyrazolcarbonsäuremethylester

1-Methyl-3-trichlormethyl-4-pyrazolcarbonsäureethylester

10

Bevorzugt wird die Umsetzung in Gegenwart von Lösungsmittel durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise und bevorzugt diejenigen die oben für die Durchführung des Schritts a) angegeben wurden.

15

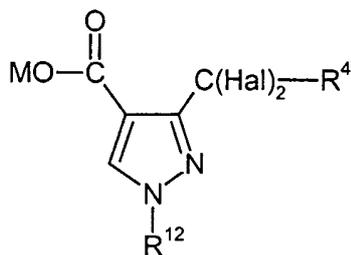
In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VI), die gegebenenfalls nach Abtrennung von Feststoffen erhaltene Lösung aus Schritt a) verwendet.

20

Die Umsetzung mit Hydrazin kann beispielsweise und bevorzugt bei -30 bis +80°C, besonders bevorzugt bei -20 bis 25°C und ganz besonders bevorzugt bei -10 bis 10°C erfolgen.

25

Die 3-Halogenalkyl-4-pyrazolcarbonsäure-derivate können gegebenenfalls in an sich bekannter Weise (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Band E5, S 223ff.) beispielsweise durch saure oder alkalische Verseifung in 3-Halogenalkyl-4-pyrazolcarbonsäuren der allgemeinen Formel (VII) überführt werden,



(VII)

in der

5 Hal und R^4 jeweils unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzen, die unter der allgemeinen Formel (IIa) angegeben wurden und

10 R^{12} unabhängig davon die gleiche Bedeutung und Vorzugsbereiche besitzt, die unter der allgemeinen Formel (V) angegeben wurden und M im Falle der alkalischen Verseifung für das Kation der eingesetzten Base oder nach ansäuern oder im Falle der sauren Verseifung für Wasserstoff steht.

15 Bevorzugt ist die alkalische Verseifung. Diese kann in an sich bekannter Weise beispielsweise durch Umsetzung mit Basen wie z.B. Alkalimetallhydroxiden wie z.B. Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid oder deren wässrige Lösungen erfolgen. Als Lösungsmittel sind beispielsweise Wasser, Alkohole wie z.B. Methanol, Ethanol und Isopropanol, aromatische Kohlenwasserstoffe wie z.B. Toluol, Aceton, Pyridin oder Mischungen solcher Lösungsmittel geeignet.

20 In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VII), die Reaktionslösung aus Schritt b) verwendet.

25 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) die Schritte a) b) und c) ohne Zwischenisolierung im gleichen Lösungsmittel, bevorzugt aromatischen Kohlenwasserstoffen wie z.B. Toluol durchgeführt.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind:

1-Methyl-3-trifluormethyl-4-pyrazolcarbonsäure, 3-Trifluormethyl-4-pyrazolcarbonsäure und 3-Trichlormethyl-4-pyrazolcarbonsäure.

5

Die erfindungsgemäß hergestellten 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-ester, 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-ester und Pyrazol-4-carbonsäuren bzw. deren Salze eignen sich insbesondere zur Anwendung in einem Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln und Agrochemikalien wie z.B. Fungiziden, Pestiziden und Herbiziden.

10

Das erfindungsgemäße Verfahren hat den Vorteil, dass man aus gut verfügbaren Substanzen 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäureester in Ausbeuten von über 95 % darstellen kann.

15

Ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäße Verfahrens ist, dass man ohne Isolierung der 2-Halogenacyl-3-aminoacrylsäureester und ohne Wechsel des Lösungsmittels substituierte Pyrazol-4-carbonsäureester oder die Säuren gegebenenfalls in Form ihrer Salze gewinnen kann.

Beispiele

Beispiel 1

Synthese von 3-N,N-Dimethylamino-2-trifluoracetyl-acrylsäureethylester (Methode I)

69 g N,N-Dimethylaminoacrylsäureethylester wurden in 87 g Toluol vorgelegt und bei -15°C mit 101 g Trifluoressigsäureanhydrid innerhalb von 1 Stunde versetzt. Anschließend wurde bei 25°C 1 Stunde nachgerührt, die Reaktionsmischung anschließend mit 87 g Toluol verdünnt und dann zur Reaktionsmischung 150 g Wasser zugesetzt. Es wurde nochmals 15 Minuten nachgerührt und die sich bildende organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit 75 ml Toluol extrahiert, die organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 100,01 g 3-N,N-Dimethylamino-2-trifluoracetyl-acrylsäureethylester mit in einer Reinheit von 98 % (GC) erhalten. Das entspricht einer Ausbeute von 85 % der Theorie.

Das Produkt kann auch als Lösung in Toluol ohne weitere Aufarbeitung für nachfolgende Synthesen weiter eingesetzt werden.

Beispiel 2

Synthese von 3-N,N-Dimethylamino-2-trifluoracetyl-acrylsäureethylester (Methode II)

128 g N,N-Dimethylaminoacrylsäureethylester, 98 g Triethylamin und 312 g Toluol wurden vorgelegt und bei 10°C 120 g Trifluoracetylchlorid innerhalb von 3,5 Stunden zugegeben. Anschließend wurde bei 10°C 1 Stunde nachgerührt, anschließend auf 50°C aufgeheizt und dann zur Reaktionsmischung 150 g Wasser zugesetzt. Es wurde nochmals 15 Minuten nachgerührt und die sich bildende organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde mit Toluol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen ohne weitere Aufarbeitung direkt für die Pyrazol-Bildung wieder

eingesetzt. Es wurden 652 g toluolische Lösung mit einem Gehalt an 3-N,N-Dimethylamino-2-trifluoracetyl-acrylsäureethylester von 32 % (GC-ISTD) erhalten. Das entspricht einer Ausbeute von 98 % der Theorie.

5 **Beispiel 3**

Synthese von 3-N,N-Dimethylamino-2-trifluoracetyl-acrylsäureethylester (Methode III)

143 g N,N-Dimethylaminoacrylsäureethylester, 111 g Triethylamin und 182 g Toluol
10 wurden vorgelegt und bei -10°C bis -5°C innerhalb von 3,5 Stunden 149 g Trifluoracetylchlorid zugegeben. Anschließend wurde die Suspension auf 50°C aufgeheizt, der Feststoff isoliert und mit Toluol nachgewaschen. Die kombinierten organischen Phasen wurden ohne weitere Aufarbeitung direkt für nachfolgende Synthesen eingesetzt. Es wurden 637 g toluolische Lösung mit einem Gehalt an 3-N,N-Dimethyl-
15 amino-2-trifluoracetyl-acrylsäureethylester von 37 % (GC-ISTD) erhalten. Das entspricht einer Ausbeute von 98 % der Theorie.

Beispiel 4

Synthese von 1-Methyl-3-trifluormethyl-4-pyrazolcarbonsäureethylester

20 Zu 300 g der toluolischen Lösung aus Beispiel 2 wurde bei 0°C eine Lösung von 23 g Methylhydrazin gelöst in 87 g Toluol innerhalb von 90 Minuten zugetropft. Anschließend ließ man die Reaktionsmischung 1 Stunde bei 0°C nachrühren. Das Toluol wurde unter vermindertem Druck (<100 mbar) und Temperaturen von max.
25 45°C abdestilliert und währenddessen durch 100 g Wasser ersetzt. Die Suspension wurde zur Vervollständigung der Kristallisation in 45 Minuten auf 0°C abgekühlt, bei dieser Temperatur 15 Minuten nachgerührt und der Feststoff auf einer Fritte isoliert. Das Rohprodukt wurde mit 30 g n-Hexan gewaschen und bei RT im Vakuum getrocknet. Es wurden 73 g 1-Methyl-3-trifluormethyl-4-pyrazolcarbonsäureethyl-
30 ester erhalten. Dieses entspricht einer Ausbeute von 82 % der Theorie.

Beispiel 5**1-Methyl-3-trifluormethyl-4-pyrazolcarbonsäure**

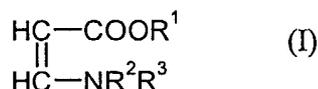
50 g 1-Methyl-3-trifluormethyl-4-pyrazolcarbonsäureethylester wurden mit 177 g
5 Toluol und 54 g 25 %iger Natronlauge vorgelegt und 15 Stunden unter Rückfluss ge-
kocht. Die trübe Reaktionsmischung wurde auf 50°C abgekühlt und mit 69 g Wasser
versetzt. Die wässrige Phase wurde bei 30°C durch Zugabe von 83 g 15 %iger Salz-
säure auf einen pH-Wert von 1-2 gestellt, wobei das Produkt aus der Lösung ausfiel.
Die Suspension wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur und 30 Minuten bei 0°C
10 nachgerührt und das Rohprodukt anschließend isoliert und 3 mal mit je 60 g kaltem
(<10°C) Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen bei Raumtemperatur und unter ver-
mindertem Druck wurden 43 g 1-Methyl-3-trifluormethyl-4-pyrazolcarbonsäure er-
halten. Das entspricht einer Ausbeute von 98 % der Theorie.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-estern, dadurch gekennzeichnet, dass N-substituierte 3-Amino-acrylsäureester mit
5 Halogenalkylcarbonsäureanhydriden in Gegenwart von Base umgesetzt werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es in Gegenwart von Lösungsmittel durchgeführt wird.
10

3. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass als 3-Amino-acrylsäureester solche der allgemeinen Formel (I) eingesetzt werden,
15



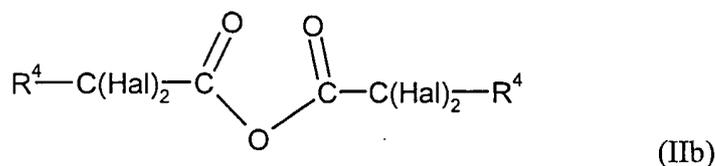
in der

R¹ für C₁-C₁₂-Alkyl, C₆-C₁₈-Aryl oder C₇-C₁₉-Arylalkyl steht und

20 R² und R³ jeweils unabhängig voneinander für C₁-C₁₂-Alkyl oder C₇-C₁₉-Arylalkyl stehen.

4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass als 3-Amino-acrylsäureester 3-(N,N-Dimethylamino)-acrylsäuremethylester eingesetzt wird.
25

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als Halogenalkylcarbonsäureanhydride solche der allgemeinen Formel (IIa) oder (IIb) eingesetzt werden,
30



in der

5

X für Chlor, Brom oder Iod und

Hal jeweils unabhängig voneinander für Chlor oder Fluor und

10

R⁴ für Chlor, Fluor, C₁-C₁₂-Halogenalkyl, C₁-C₁₂-Alkyl, C₆-C₁₈-Aryl oder C₆-C₁₉-Arylalkyl steht.

15

6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Halogenalkylcarbonsäureanhydride Trifluoressigsäureanhydrid oder Trifluoressigsäurechlorid eingesetzt werden.

7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass als Basen tertiäre Stickstoffbasen eingesetzt werden.

20

8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das molare Verhältnis von Base zu eingesetzten Halogenalkylcarbonsäureanhydriden 0,3 bis 3 beträgt.

25

9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktionstemperatur -30 bis 120°C beträgt.

10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass das molare Verhältnis von Halogenalkylcarbonsäureanhydriden zu eingesetzten 3-Amino-acrylsäureestern 0,3 bis 1,5 beträgt.
- 5 11. Verfahren zur Herstellung von 3-Halogenalkyl-4-pyrazolcarbonsäure-ester dadurch gekennzeichnet, dass
- 10 a) N-substituierte 3-Amino-acrylsäureester mit Halogenalkylcarbonsäureanhydriden in Gegenwart von Base zu 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-estern umgesetzt werden und
- b) die 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-ester mit Hydrazinen umgesetzt werden.
- 15 12. Verfahren nach Anspruch 11 dadurch gekennzeichnet, dass als Hydrazine solche der allgemeinen Formel (V) verwendet werden,
- $$\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{H}}{\text{N}}-\text{R}^{12} \quad (\text{V})$$
- 20 in der R^{12} für Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl, C_6 - C_{18} -Aryl oder C_7 - C_{19} -Arylalkyl steht.
- 25 13. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 11 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass Methylhydrazin verwendet wird.
14. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass für Schritt b) eine gegebenenfalls von Feststoffen befreite Reaktionslösung aus Schritt a) verwendet wird.

15. Verfahren zur Herstellung von 3-Halogenalkyl-4-pyrazolcarbonsäuren oder deren Salzen dadurch gekennzeichnet, dass
- 5 a) 3-Amino-acrylsäureester mit Halogenalkylcarbonsäureanhydriden in Gegenwart von Base zu 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-estern umgesetzt werden und
- b) die 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-ester mit Hydrazinen zu 3-Halogenalkyl-4-pyrazolcarbonsäureestern umgesetzt werden und
- 10 c) die Halogenalkyl-4-pyrazolcarbonsäureestern sauer oder alkalisch verseift werden.
16. Verfahren nach Anspruch 15 dadurch gekennzeichnet, dass die Halogenalkyl-4-pyrazolcarbonsäureester alkalisch verseift werden.
- 15 17. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 15 bis 16 dadurch gekennzeichnet, dass die Schritte a), b) und c) im gleichen Lösungsmittel und ohne Zwischenisolierung von 2-Halogenacyl-3-amino-acrylsäure-estern oder Halogenalkyl-4-pyrazolcarbonsäureestern durchgeführt wird.
- 20 18. Verwendung von 3-Halogenalkyl-4-pyrazolcarbonsäureestern, die nach einem oder mehreren der Ansprüche 11 bis 14 hergestellt wurden, zur Herstellung von Arzneimitteln und Agrochemikalien.
- 25 19. Verwendung von Pyrazol-4-carbonsäuren bzw. deren Salze, die nach einem oder mehreren der Ansprüche 15 bis 16 hergestellt wurden zur Herstellung von Arzneimitteln und Agrochemikalien.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/13721

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07C227/16 C07D231/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 132 375 A (ASAHI GLASS) 12 September 2001 (2001-09-12) page 5, line 5 - line 52; claims; examples ---	1-10
X	EP 0 285 947 A (BAYER) 12 October 1988 (1988-10-12)	18, 19
A	claims; examples ---	11, 15
A	EP 1 000 926 A (ROHM AND HAAS) 17 May 2000 (2000-05-17) cited in the application claims; examples ---	1, 11, 15
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 April 2003

Date of mailing of the international search report

24/04/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/13721

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BARTNIK R ET AL: "A New Synthesis of Enaminoketones" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 37, no. 48, 25 November 1996 (1996-11-25), pages 8751-8754, XP004068768 ISSN: 0040-4039 cited in the application page 8752; example 1G -----	1, 11, 15
A	JAMES R BECK ET AL: "Synthesis of 1-(1,1-Dimethylethyl)1H-pyrazole-4-carboxylate Ester Derivatives" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, vol. 24, no. 3, May 1987 (1987-05), pages 693-695, XP002126048 ISSN: 0022-152X page 694, paragraph 11 - paragraph 2 -----	11, 15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/EP 02/13721

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1132375	A	12-09-2001	EP 1132375 A1	12-09-2001
			US 6531624 B1	11-03-2003
			WO 0029369 A1	25-05-2000

EP 285947	A	12-10-1988	DE 3712204 A1	27-10-1988
			EP 0285947 A2	12-10-1988
			JP 63258856 A	26-10-1988
			US 4868198 A	19-09-1989

EP 1000926	A	17-05-2000	CN 1257067 A	21-06-2000
			EP 1000926 A1	17-05-2000
			JP 2000143593 A	23-05-2000
			KR 2000035081 A	26-06-2000
			US 6207828 B1	27-03-2001

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07C227/16 C07D231/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
 IPK 7 C07C C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 1 132 375 A (ASAHI GLASS) 12. September 2001 (2001-09-12) Seite 5, Zeile 5 - Zeile 52; Ansprüche; Beispiele ---	1-10
X	EP 0 285 947 A (BAYER) 12. Oktober 1988 (1988-10-12)	18, 19
A	Ansprüche; Beispiele ---	11, 15
A	EP 1 000 926 A (ROHM AND HAAS) 17. Mai 2000 (2000-05-17) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiele ---	1, 11, 15
	-/--	

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. April 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

24/04/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zervas, B

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	BARTNIK R ET AL: "A New Synthesis of Enaminoketones" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 37, Nr. 48, 25. November 1996 (1996-11-25), Seiten 8751-8754, XP004068768 ISSN: 0040-4039 in der Anmeldung erwähnt Seite 8752; Beispiel 1G ---	1,11,15
A	JAMES R BECK ET AL: "Synthesis of 1-(1,1-Dimethylethyl)1H-pyrazole-4-carboxylate Ester Derivatives" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, Bd. 24, Nr. 3, Mai 1987 (1987-05), Seiten 693-695, XP002126048 ISSN: 0022-152X Seite 694, Absatz 11 - Absatz 2 -----	11,15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen

PCT/EP 02/13721

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 1132375	A	12-09-2001	EP 1132375 A1 12-09-2001 US 6531624 B1 11-03-2003 WO 0029369 A1 25-05-2000
EP 285947	A	12-10-1988	DE 3712204 A1 27-10-1988 EP 0285947 A2 12-10-1988 JP 63258856 A 26-10-1988 US 4868198 A 19-09-1989
EP 1000926	A	17-05-2000	CN 1257067 A 21-06-2000 EP 1000926 A1 17-05-2000 JP 2000143593 A 23-05-2000 KR 2000035081 A 26-06-2000 US 6207828 B1 27-03-2001