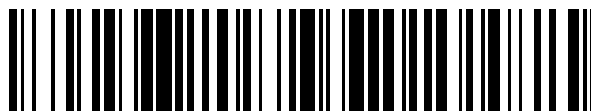


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 979**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2013 E 13725092 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2850066**

54 Título: **Procedimiento de preparación de cloruros de ácido 1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxílico**

30 Prioridad:

14.05.2012 EP 12167855

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

05.05.2016

73 Titular/es:

**BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII;
LUI, NORBERT y
MÜLLER, THOMAS NORBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 568 979 T3

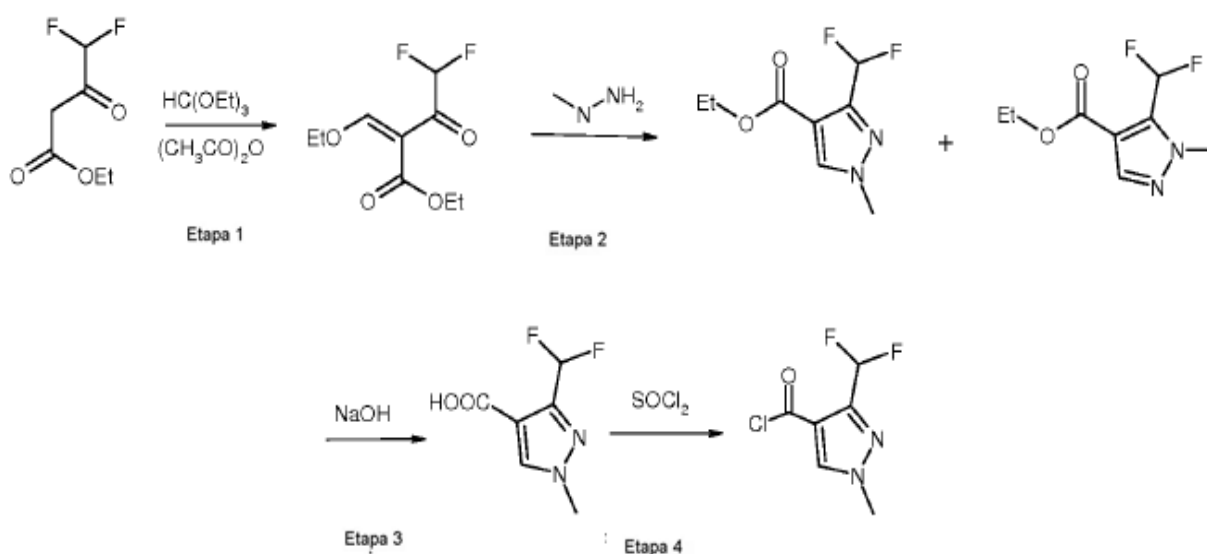
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de cloruros de ácido 1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxílico

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso de preparación de cloruros de ácido 1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxílico, un precursor útil para la preparación de fungicidas, por medio de deshalogenación reductora, partiendo de N-alkuil-3-haloalkuil-5-halopirazolcarbaldehído.

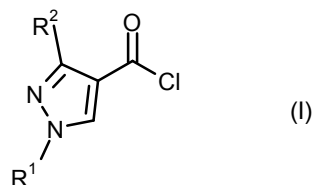
Los cloruros de ácido 1-alkuil-3-haloalkuilpirazolcarboxílico son importantes bloques constitutivos para preparar principios activos en la protección de plantas, particularmente fungicidas de SDHI. Los cloruros de pirazolcarbonilo no sustituidos normalmente se preparan haciendo reaccionar ácidos carboxílicos con un agente de cloración. Una ventaja de este procedimiento es que los ácidos carboxílicos correspondientes son fácilmente accesibles y por tanto están disponibles en una escala industrial. Este prerrequisito no se satisface para la preparación de cloruros de pirazolcarbonilo sustituidos, puesto que los ácidos carboxílicos correspondientes no son fácilmente accesibles. Los cloruros de ácido 1-alkuil-3-haloalkuilpirazolcarboxílico normalmente se preparan en una transformación de múltiples etapas partiendo de acetoacetato de fluoroalkuílo:



Las etapas 1 y 2 son particularmente exigentes a nivel técnico. En la etapa 1, se requiere un exceso muy grande (de 2 a 3 equivalentes) de anhídrido acético a fin de garantizar una transformación completa. El aislamiento del producto de la etapa 1 y separación del mismo del exceso de anhídrido acético o ácido acético es costosa y requiere mucho tiempo.

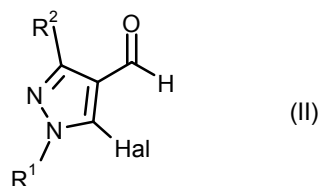
En la etapa 2, la formación del segundo isómero (hasta un 15 %) y la separación del mismo hacen el procedimiento difícil y costoso.

Ahora se ha descubierto que los cloruros de ácido 1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I)



en la que R^1 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y R^2 es fluoroalkuílo ($\text{C}_1\text{-C}_5$), se obtienen haciendo reaccionar

5-halo-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbaldehído de la fórmula (II)

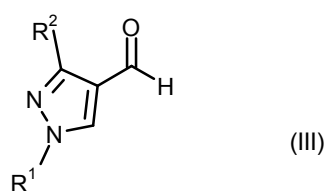


en la que Hal es Cl, Br o I y

R¹ y R² tienen los significados indicados anteriormente,

en una primera etapa por medio de hidrogenación catalítica y en presencia de una base para dar

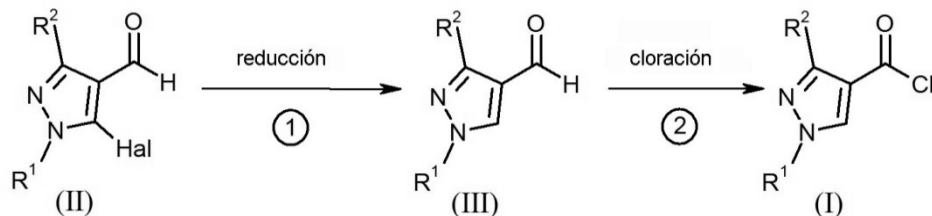
5 1-alquil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carbaldehído de la fórmula (III)



en la que R¹ y R² tienen los significados indicados anteriormente,

y, a continuación, los compuestos de la fórmula (III) se convierten en los cloruros de acilo de la fórmula (I) por reacción con un agente de cloración con adición de un iniciador de radicales libres (etapa 2).

10 El procedimiento de acuerdo con la invención puede ilustrarse mediante el esquema de fórmulas siguiente:



Los 5-halo-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carbaldehídos usados como materiales de partida al llevar a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención generalmente se definen por la fórmula (II). El radical R¹ en esta fórmula (II) es preferentemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, pentilo, particularmente preferentemente metilo. El radical R² es fluoroalquilo (C₁-C₅), en el que fluoroalquilo es un grupo alquilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono que está sustituido con desde al menos un átomo de flúor hasta el punto de perfluoración. Si el fluoroalquilo no está perfluorado, átomos de halógeno adicionales, tales como cloro y bromo, preferentemente cloro, pueden estar presentes como sustituyentes adicionales. R² es preferentemente CF₂H, CF₃, CF₂Cl, CCl₂F, C₂F₅, C₃F₇, particularmente preferentemente CF₂H y CF₃. El 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (II-1) es muy particularmente preferentemente usado como material de partida.

Hal es Cl, Br o I, preferentemente Cl o Br, particularmente preferentemente Cl.

El documento WO 93/011117 A1 da a conocer la síntesis de un ácido 1-metil-3-trifluorometil-4-pirazolcarboxílico, partiendo del carboxaldehído correspondiente. El documento WO 93/011117 A1, no obstante, no da a conocer la síntesis inventiva de un cloruro de ácido pirazolcarboxílico a partir del carboxaldehído correspondiente. La etapa de deshalogenación inventiva por medio de hidrogenación catalítica tampoco se da a conocer en el documento WO 93/011117 A1.

El documento WO 2008/086962 A2 da a conocer un procedimiento de preparación de cloruros de ácido pirazolcarboxílicos sustituidos halogenados en la posición 5 a partir del aldehído correspondiente. La etapa de deshalogenación inventiva por medio de hidrogenación catalítica tampoco se da a conocer en el documento WO 2008/086962 A2.

El documento WO 2004/063165 A1 describe la eliminación de un átomo de cloro en N-aril-3-metil-5-cloropirazol-

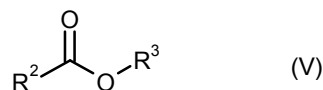
carbaldehídos. La reducción de 5-halo-N-alkil-3-haloalquilpirazol-4-carbaldehídos no se conoce en la técnica anterior. Al mismo tiempo, se conoce que un grupo haloalquilo (CF_2Cl) en la posición 3 de 1-sustituido-pirazol-4-carboxilato puede reducirse parcialmente, formando ácidos 3-halo-3-fluoroalquilpirazol-4-carboxílicos 1-sustituido (documento WO 2012/010692 A1).

- 5 Ahora sorprendentemente se ha descubierto que, en condiciones específicas, es posible eliminar selectivamente un átomo de halógeno de N-alkil-3-haloalquil-5-halopirazolcarbaldehído, sin afectar al o reducir el grupo haloalquilo en posición 3 y tampoco sin reducir el grupo aldehído en posición 4.

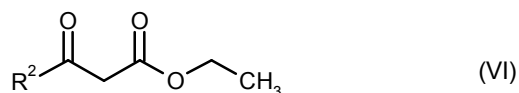
10 Los 5-halo-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carbaldehídos de la fórmula (II) se conocen o pueden prepararse mediante procedimientos conocidos (cf. *J. Het. Chem.* 1990, 27, 243, documentos WO 2006/018725 A1, WO 2011/061205 A1).

Los 5-halo-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carbaldehídos de la fórmula (II) pueden prepararse de una manera simple y conveniente, por ejemplo,

- (a) haciendo reaccionar ésteres de la fórmula (V)



- 15 en la que R^2 tiene los significados indicados anteriormente y R^3 es metilo o etilo, con acetato de etilo en presencia de una base (p. ej. hidruro de sodio o etóxido de Na) para dar β -cetoésteres de la fórmula (VI)



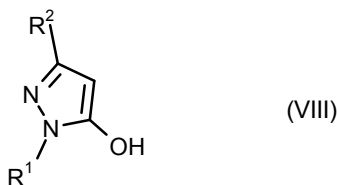
en la que R^2 tiene los significados indicados anteriormente, y este

- 20 (b) se hace reaccionar con alquilhidrazinas de la fórmula (VII)



en la que R^1 tiene los significados indicados anteriormente,

en presencia de un diluyente (p. ej. tolueno) para dar 5-hidroxipirazoles de la fórmula (VIII)



- 25 en la que R^1 y R^2 tiene los significados indicados anteriormente, y este

(c) se hace reaccionar en una última etapa con un agente de halogenación (p. ej. cloruro de fosforilo, bromuro de fosforilo o yoduro de fosforilo), opcionalmente en presencia de un diluyente (p. ej. tolueno), o sin diluyente, y en presencia de dimetilformamida.

30 Cada etapa de este procedimiento se lleva a cabo usando materiales de partida convenientes y es completamente regioselectiva.

Etapa 1: Reducción / hidrogenación catalítica

35 La deshalogenación reductora por medio de hidrogenación catalítica no se conoce para los 5-halo-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carbaldehídos. A este respecto, puede esperarse que, en las condiciones de reacción, el grupo aldehído también reaccionará al menos parcialmente. Sorprendentemente, los derivados de pirazol de la fórmula (II) reaccionan selectivamente en las condiciones de reacción para dar derivados de pirazol de la fórmula (III).

También se considera sorprendente que la deshalogenación reductora de los 5-halo-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbaldehídos conduzca selectivamente, y en alto rendimiento, a los 1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbaldehídos.

5 Las temperaturas de reacción pueden variarse en un intervalo relativamente amplio cuando se lleva a cabo el procedimiento de acuerdo con la invención. Generalmente, se emplean temperaturas de 0 °C a 180 °C, preferentemente temperaturas de 0 °C a 100 °C y particularmente preferentemente temperaturas de 20 °C a 80 °C.

El tiempo de reacción puede ser de hasta 20 horas, dependiendo de la reactividad de los reactivos, aunque la reacción también puede finalizarse más temprano cuando la conversión se complete. Se da preferencia a tiempos de reacción de 3-10 horas.

10 La reacción se lleva a cabo en presencia de hidrógeno. Es posible usar bien hidrógeno puro o mezclas de hidrógeno y un gas inerte (hasta 1: 1), tal como nitrógeno o argón. La reacción se lleva a cabo a presiones de 0,1 MPa a 5 MPa (de 1 bar a 50 bar), preferentemente de 0,1 MPa a 2 MPa (de 1 bar a 20 bar) y particularmente preferentemente de 0,2 MPa a 1 MPa (de 2 bar a 10 bar).

15 Para secuestrar el cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno formados durante la reacción se añade una base. Como base añadida, puede usarse bien una base inorgánica tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, fosfato de mono, di o trisodio o fosfato de tripotasio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o una base orgánica tal como trietilamina, tributilamina, diazabicycloundeceno (DBU), diazabicyclononano (DBN), piridina, lutidina, 2-, 3- o 4-picolina o diazabicyclooctano (DABCO). Se da preferencia al uso de trietilamina. Se añaden de 0,5 a 20 equivalentes molares, preferentemente de 0,5 a 5 equivalentes molares y particularmente preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares de la base, basado en el sustrato.

20 Para la hidrogenación catalítica para reducir el compuesto de la fórmula general (II) puede usarse como catalizador cualquier catalizador de hidrogenación. Los catalizadores adecuados opcionalmente incluyen uno o más de los metales de los grupos 8-10 de la tabla periódica sobre cualquier soporte inorgánico convencional. Los ejemplos incluyen catalizadores de metales nobles, tales como catalizadores de rutenio, catalizadores de paladio, catalizadores de platino y catalizadores de rodio, catalizadores de níquel Raney y catalizadores de cobalto Raney y Lindlar. Además de estos catalizadores heterogéneos, las hidrogenaciones sobre catalizadores homogéneos, no obstante, también pueden llevarse a cabo, por ejemplo, mediante el catalizador de Wilkinson. Los catalizadores pertinentes pueden usarse en forma soportada, por ejemplo, sobre carbón (carbón vegetal o carbón vegetal activado), óxido de aluminio, dióxido de silicio, dióxido de circonio, carbonato de calcio o dióxido de titanio. Los catalizadores de este tipo son conocidos per se por los expertos en la técnica. Son particularmente preferentes los catalizadores de paladio soportados sobre carbonato de calcio. Los catalizadores pueden usarse bien en forma humedecida con agua o seca. El catalizador usado se reusa preferentemente para una pluralidad de conversiones. En el procedimiento de acuerdo con la invención, se usa el catalizador en una concentración de aproximadamente 0,01 a aproximadamente el 30 % en peso, basado en el halo-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbaldehído de la fórmula (II) usado. El catalizador se usa preferentemente en una concentración de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 % en peso.

35 La reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados son: alcoholes, acetato de etilo, acetato de isopropilo, THF, metiltetrahidrofurano, dioxano, tolueno, hexano, heptano, pentano o éter de petróleo. Se da particular preferencia al uso de metanol, etanol, DMSO, dimetilacetamida, DMF o NMP.

Etapa 2: cloración

40 Los radicales R¹ y R² en la fórmula (III) tienen los significados indicados anteriormente. Se da muy particular preferencia a 1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (III-1) y 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (III-2), particularmente el compuesto (III-1).

La cloración de aldehídos de pirazol a cloruros de acilo se ha descrito en el documento WO 2008/086962.

Normalmente, el 1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbaldehído de la fórmula (III) y el agente de cloración se usan en una relación molar de 1:3 a 1:2, preferentemente de 1:1.4 a 1:1.

45 Puede usarse cloro o un agente de liberación de cloro como agente de cloración. La reacción opcionalmente puede llevarse a cabo en presencia de un gas diluyente inerte, tal como nitrógeno, dióxido de carbono o gases nobles. Los agentes de cloración adecuados, sin reivindicar de ningún modo su integridad, por ejemplo, son Cl₂, SO₂Cl₂, SOCl₂, N-clorosuccinimida o una mezcla de los mismos. Se da preferencia al uso de Cl₂, SO₂Cl₂, o una mezcla de los mismos como agente de cloración. Se da particular preferencia al uso de SO₂Cl₂ y Cl₂ como agentes de cloración.

50 La reacción de 1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbaldehídos de la fórmula (III) con el agente de cloración normalmente se lleva a cabo en presencia de un diluyente que es inerte en las condiciones de reacción prevalentes. El diluyente usado, por ejemplo, puede ser hidrocarburos alifáticos o aromáticos monoclorados o policlorados o mezclas de los mismos. Ejemplos de diluyentes adecuados son clorobenceno, diclorobencenos, triclorobencenos, clorotoluenos,

clorobenzotrifluoruros, cloruro metileno, dicloroetano, cloroformo, tetracloruro de carbono. Diluyentes preferentes son clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, 1,3-diclorobenceno, 1,4-diclorobenceno, 1,2,3-triclorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, 4-clorotrifluorometilbenceno, 1,3,5-triclorobenceno, 2-clorotolueno, 3-clorotolueno, 4-clorotolueno o una mezcla de los mismos. Se da particular preferencia al uso de clorobenceno y diclorobenceno.

- 5 El diluyente normalmente se usa en una relación de 20:1 a 1:20, preferentemente de 10:1 a 1:10, basado en el aldehído sustituido (III).

De acuerdo con la presente invención, la cloración se lleva a cabo en condiciones de radicales libres. El prerrequisito para ello es la formación de radicales libres de cloro.

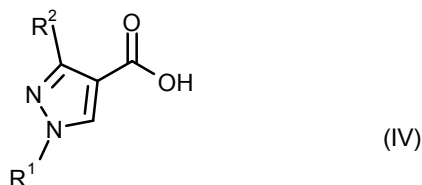
- 10 Se sabe que los peróxidos orgánicos o compuestos azo se descomponen en radicales libres bajo la acción de calor y/o luz, que inician la cloración por radicales libres.

Ejemplos de peróxidos y compuestos azo adecuados, sin reivindicar de ningún modo su integridad, son hidroperóxido de terc-butilo, peróxido de dibenzoilo, peroxidicarbonato de di(4-terc-butilciclohexilo), 2,2'-azobis(isobutironitrilo), dimetil-2,2'-azobis(isobutirato), 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo), peroxidicarbonato de di(2-etilhexilo), peroxipivalato de terc-butilo, peroxi-2-etilhexanoato de terc-amilo, peroxi-2-etilhexanoato de terc-butilo.

- 15 Se da preferencia al uso de los iniciadores de radicales libres siguientes: 2,2'-azobis(isobutironitrilo), 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo), peroxidicarbonato de di(2-etilhexilo), peroxi-2-etilhexanoato de terc-amilo, peroxi-2-etilhexanoato de terc-butilo. El iniciador de radicales libres normalmente se usa en una cantidad de 0,01 a 1 en % en mol, preferentemente de 0,1 a 0,5 en % en mol, basado en el aldehído de la fórmula (III).

- 20 Todos los procedimientos de acuerdo con la invención generalmente se llevan a cabo a presión estándar. No obstante, también es posible operar a presión elevada o reducida, generalmente entre 0,01 MPa y 1 MPa (0,1 bar y 10 bar).

En lugar de la cloración, los 1-alkil-3-fluoroalkil-1H-pirazol-4-carbaldehídos de la fórmula (III) de forma alternativa pueden convertirse por reacción con un perhaloácido (p. ej. ácido peryódico) en presencia de un diluyente (p. ej. acetonitrilo) y en presencia de un agente oxidante (p. ej. clorocromato de piridinio (PCC)), para dar el ácido 1-alkil-3-fluoroalkil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (IV)



25

en la que R¹ y R² tienen los significados indicados anteriormente.

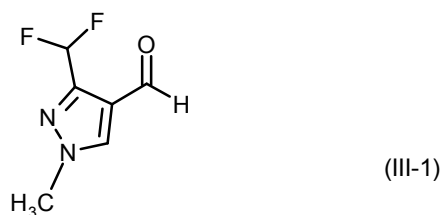
Tanto los 1-alkil-3-fluoroalkil-1H-pirazol-4-carbaldehídos de la fórmula (III) y los ácidos 1-alkil-3-fluoroalkil-1H-pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (IV) son intermedios importantes en la síntesis de agentes de protección de plantas (cf. p. ej. el documento WO 2007/087906).

- 30 La preparación de cloruros de ácido 1,3-dialquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I) de acuerdo con la invención se describe en los ejemplos siguientes, que adicionalmente ilustran la descripción anterior. No obstante, los ejemplos deberán interpretarse de manera no limitante.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1:

- 35 1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (III-1)



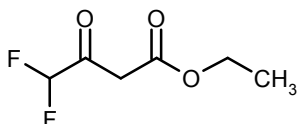
En un autoclave, se disolvieron 10 g de 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído en 150 ml de etanol,

y se añadieron 10,4 g de trietilamina y 500 mg de paladio al 5 % sobre carbonato de calcio. El autoclave se purgó con nitrógeno y posteriormente se presurizó a 0,5 MPa (5 bar) de hidrógeno. A continuación, se agitó la mezcla de reacción a 30 °C durante 4 h. Después de la filtración del catalizador, se retiró el disolvente a presión reducida y se obtuvo el producto como un sólido (7,4 g) con un punto de fusión de 46-47 °C.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) 4,1 (s, 3H), 6,85 (t, 1H), 7,73 (s, 1H), 10,1 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 2:

4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (VI-1)

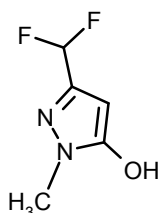


(VI-1)

10 Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadieron, 46,7 g (1,168 mol) de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en parafina) a 600 ml de tetrahidrofurano. Se añadió gota a gota a 35 °C una mezcla de 125 g (1,008 mol) de acetato de difluoroetilo y 88,7 g (1,010 mol) de acetato de etilo, mientras se mantuvo la temperatura por debajo de 40 °C. A continuación, la mezcla se agitó adicionalmente durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre 1,7 l de agua helada y se ajustó el pH a pH 3 por adición de ácido sulfúrico. La mezcla se extrajo en dos ocasiones, cada vez con 500 ml de éter metil terc-butílico, y las fases orgánicas combinadas se lavaron
15 dos veces con solución de cloruro sódico saturada, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a 40 °C y 0,015 MPa (150 mbar) y se destilaron a 0,006 MPa (60 mbar) (columna de Vigreux). El producto se obtuvo a 85-87 °C como un líquido incoloro (104 g, 62 % del teórico con una pureza de > 99 % (CG)).

Ejemplo 3:

3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-ol (VIII-1)

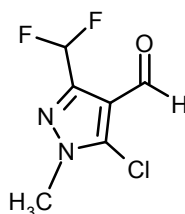


(VIII-1)

20 Se cargaron 166 g (1 mol) de 4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo en 500 ml de éter metil terc-butílico y se trataron con 140 g de ácido fórmico. Después de enfriar la mezcla a 5 °C, se añadieron 119 g (como solución acuosa al 40 %) de monometilhidrazina. A continuación, la mezcla se agitó durante 20 h a 22 °C. Se separaron las fases, y la fase orgánica se lavó con 200 ml de agua y se secó sobre MgSO_4 . Después de eliminar el disolvente a presión reducida, se
25 obtuvieron 148 g de producto como un sólido amarillo con un p. f. de 133 °C y una pureza del 95 %. 95 % de rendimiento.

Ejemplo 4:

5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (II-1)



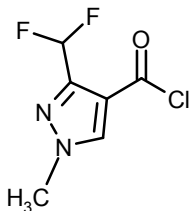
(II-1)

30 A una solución de 137,5 g (929 mmol) de 3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-5-ol en 136 ml (1858 mmol) de dimetilformamida y 750 ml de tolueno se añadieron gota a gota con enfriamiento 571 g (3716 mmol) de cloruro de fosforilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y se dejó enfriar, y la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre 4 l de agua helada. El producto se extrajo tres veces, cada vez con 1500 ml de acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con solución de bicarbonato de sodio saturada y finalmente con
35 solución de cloruro de sodio saturada, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Se obtuvieron 138 g (con

una pureza de > 99 % (CG) de 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (II-1) en la forma de un sólido pardo amarillento, que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa de reacción.

Ejemplo 5:

Cloruro de ácido 1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



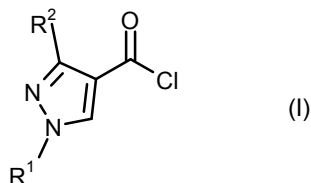
5

Se agitó la solución de 16 g (100 mol) de 1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído, 13,5 g (100 mmol) de cloruro de sulfurilo y 0,2 g de 2,2-azoisobutironitrilo en 50 ml de clorobenceno a 70-80 °C durante 6 h. Se concentró la solución de reacción. Se obtuvieron 18,8 g del producto (rendimiento del 95 %) como un aceite con una pureza (CG) del 98 %.

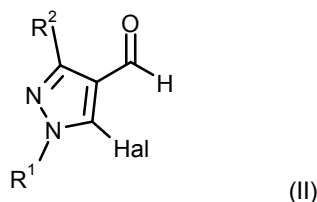
10

REIVINDICACIONES

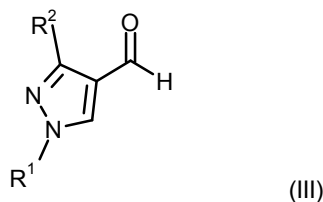
1. Procedimiento de preparación de cloruros de ácido 1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I)



- 5 en la que R¹ representa alquilo (C₁-C₆) y R² representa fluoroalquilo (C₁-C₅), caracterizado porque 5-halo-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbaldehído de la fórmula (II)



- 10 en la que R¹ y R² tienen los significados indicados anteriormente y Hal es Cl, Br o I, se hace reaccionar en una primera etapa por medio de hidrogenación catalítica y con adición de una base para dar 1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbaldehído de la fórmula (III)



en la que R¹ y R² tienen los significados indicados anteriormente y, a continuación, los compuestos de la fórmula (III) se convierten en los cloruros de acilo de la fórmula (I) mediante reacción con un agente de cloración con adición de un iniciador de radicales libres.

- 15 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se usan 5-halo-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbaldehídos de la fórmula (II) en la que R¹ es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, pentilo, R² representa CF₂H, CF₃, CF₂Cl, CCl₂F, C₂F₅, C₃F₇ y Hal representa Cl.
- 20 3. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque se usan 5-halo-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbaldehídos de la fórmula (II) en la que R¹ representa metilo, R² es CF₂H o CF₃ y Hal representa Cl.
4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se usa 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (II-1).
5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque la hidrogenación catalítica se lleva a cabo usando un catalizador de paladio soportado sobre carbonato de calcio.
- 25 6. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque la hidrogenación catalítica se lleva a cabo a una temperatura de 0 °C a 100 °C.
7. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la hidrogenación catalítica se lleva a cabo a una presión de 0,1 a 2 MPa (de 1 a 20 bar).
- 30 8. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la base añadida a la hidrogenación catalítica es trietilamina.
9. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque en la hidrogenación catalítica se añaden de 0,5 a 5 equivalentes molares de base, basado en el compuesto de la fórmula (II).

10. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque se usa SO_2Cl_2 como agente de cloración.
11. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque el iniciador de radicales libres se selecciona del grupo constituido por 2,2'-azobis(isobutironitrilo), 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo), peroxidicarbonato de di(2-etilhexilo), peroxi-2-etilhexanoato de terc-amilo y peroxi-2-etilhexanoato de terc-butilo.
- 5 12. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque el iniciador de radicales libres se usa en una cantidad del 0,1 al 0,5 % en mol, basado en el 1-alkil-3-fluoroalkil-1H-pirazol-4-carbaldehído de la fórmula (III).