

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 380**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.01.2014 PCT/EP2014/050767**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2014 WO14111449**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.01.2014 E 14701001 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2945933**

54 Título: **Procedimiento de preparación de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído**

30 Prioridad:

**17.01.2013 EP 13151564**

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

**27.04.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LUI, NORBERT y  
PAZENOK, SERGII**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

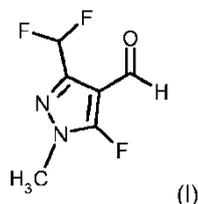
**ES 2 610 380 T3**

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 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído

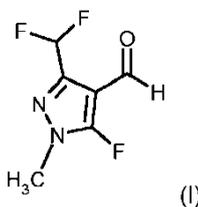
La presente invención se refiere a un procedimiento innovador para la preparación de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (I), un producto intermedio útil en la fabricación de fungicidas.



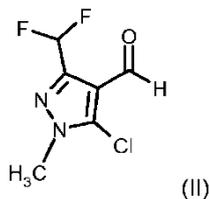
5 Los procedimientos de intercambio de cloro por flúor (procedimientos Halex) se conocen en particular para cloruros de 5-cloro-1,3-dialquil-1H-pirazol-4-carbonil (cf. por ejemplo, los documentos WO 2007/031212 y EP-A 0 776 889). Se conoce asimismo por el documento WO 2011/061205 que los cloruros de 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbonil pueden prepararse haciendo reaccionar, en una primera etapa, 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbaldehído, con fluoruros metálicos como KF al igual que el reactivo de fluoración para obtener 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbaldehído, seguido de una segunda reacción con un agente de cloración para obtener los derivados de cloruro de acilo.

15 Se ha descubierto ahora que la fluoración que se produce en la preparación de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído a partir de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído puede ser significativa y sorprendentemente acelerada y mejorada por la utilización de catalizadores de transferencia de fase seleccionados entre cloruro, bromuro o sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio en dimetilformamida o dimetilacetamida como disolvente. En dichas condiciones, es posible reducir tanto el tiempo de reacción como la cantidad de fluoruro de potasio utilizada para la fluoración, originando un procedimiento más económico y más sostenible.

20 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído de fórmula (I)



caracterizado porque el 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído de fórmula (II)

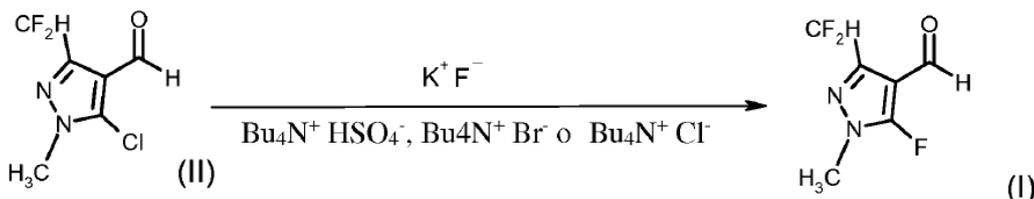


reacciona con fluoruro de potasio de fórmula (III)

25  $K^+F^-$  (III)

en presencia de un catalizador de transferencia de fase seleccionado entre cloruro, bromuro o sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio, preferentemente sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio, en dimetilformamida o dimetilacetamida como disolvente.

El procedimiento de acuerdo con la invención puede ilustrarse por el siguiente esquema de fórmula:



5 en el que la fluoración se realiza con fluoruro de potasio en presencia de un catalizador de transferencia de fase seleccionado entre cloruro, bromuro o sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio, preferentemente sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio, en dimetilformamida o dimetilacetamida como disolvente.

5-cloro-1-alkil-3-fluoroalkilo-1H-pirazol-4-carbaldehídos se conocen o pueden obtenerse por procedimientos conocidos (cf. *J. Het. Chem.* 1990, 27, 243, documento WO 2006/018725).

5-cloro-1-alkil-3-difluoroalkilo-1H-pirazol-4-carbaldehído de fórmula (II) puede prepararse de acuerdo con el documento WO 2011/061205.

10 El fluoruro de potasio es una sustancia química de síntesis conocida.

La temperatura de reacción en el procedimiento de acuerdo con la invención es de 130 °C a 160 °C, preferentemente de 145 °C a 155 °C.

El tiempo de reacción es de 2 a 4 horas, preferentemente de 3 horas.

15 El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo utilizando en general 1 a 1,5 moles, preferentemente 1,1 a 1,5 moles de fluoruro de potasio por mol de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído de fórmula (II).

El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo utilizando en general 1 a 5 % en moles del catalizador de transferencia de fase por mol de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído de fórmula (II).

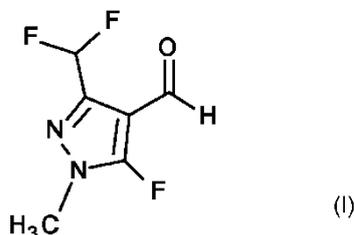
20 El procedimiento se realiza preferentemente en un equipo que no sea un equipo de vidrio, puesto que el KF puede reaccionar en condiciones de reacción con el equipo de vidrio para producir productos secundarios (H<sub>2</sub>O). Resulta preferente un equipo de teflón o de acero inoxidable.

El procedimiento puede realizarse en atmósfera normal o a presión (en un recipiente cerrado).

El fluoruro de potasio se utiliza generalmente como un secado por pulverización.

### Ejemplos de preparación

25 **Ejemplo 1:** preparación de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (I) en presencia del catalizador Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup> HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> en dimetilacetamida



30 19,4 g (100 mmol) de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (II) se cargaron inicialmente en 120 ml de dimetilacetamida. A esto le siguió la adición de 6,84 g (120 mmol) de fluoruro de potasio secado por pulverización y 1 g (3 % en mol) de Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup> HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, calentamiento a 150 °C y posterior agitación a esa temperatura durante 3 horas. CG (cromatografía de gases) de la mezcla de reacción muestra una conversión al 100 %. A esto le siguió la dilución de la mezcla con tolueno, filtración y eliminación del disolvente al vacío a 1 mbar y 70 °C para obtener 18,5 g de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído con una pureza en % en p.p. de 90.

35 RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>CN): δ = 9,8 (1 H, s), 6,88 (1 H, t), 3,7 (3H, s) ppm.  
 RMN <sup>19</sup>F (CD<sub>3</sub>CN): δ = -114,75 (2F, t), -124,06 (1 H, s) ppm.

**Ejemplo 2:** la reacción se realizó de forma similar al ejemplo 1 aunque sin el catalizador Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup> HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>. En estas condiciones, CG de la mezcla de reacción muestra el 55 % de conversión tras 3 horas, 65 % de conversión tras 6

horas, 75 % de conversión tras 9 horas y 78 % de conversión tras 15 h.

**Ejemplo 3:** preparación de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (I) en presencia del catalizador  $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{HSO}_4^-$  en dimetilformamida.

5 19,4 g (100 mmol) de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (II-1) se cargaron inicialmente en 120 ml de dimetilformamida. A esto le siguió la adición de 6,84 g (120 mmol) de fluoruro de potasio secado por pulverización y 1 g (3 % en mol) de  $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{HSO}_4^-$ , calentamiento a 150 °C y posterior agitación a esa temperatura durante 3 horas. CG de la mezcla de reacción muestra una conversión al 100 %. A esto le siguió la dilución de la mezcla con tolueno, filtración y eliminación del disolvente al vacío a 0,5 mbar y 70 °C para obtener 18,3 g de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído con una pureza en % en p.p. de 92.

10 **Ejemplo 4:** la reacción se realizó de forma similar al ejemplo 3 aunque sin el catalizador  $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{HSO}_4^-$ . En estas condiciones, CG de la mezcla de reacción muestra el 52 % de conversión tras 3 horas, 73 % de conversión tras 6 horas, 83 % de conversión tras 9 horas y 93 % de conversión tras 15 h.

**Ejemplo 5:** preparación de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (I) en presencia del catalizador  $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{HSO}_4^-$  en dimetilformamida.

15 19,4 g (100 mmol) de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (II-1) se cargaron inicialmente en 120 ml de dimetilformamida. A esto le siguió la adición de 6,27 g (110 mmol) de fluoruro de potasio secado por pulverización y 1 g (3 % en mol) de  $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{HSO}_4^-$ , calentamiento a 150 °C y posterior agitación a esa temperatura durante 3 horas. CG de la mezcla de reacción muestra una conversión al 99 %. A esto le siguió la dilución de la mezcla con tolueno, filtración y eliminación del disolvente al vacío a 1 mbar y 70 °C para obtener 18,1 g de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído con una pureza en % en p.p. de 89.

20 **Ejemplo 6:** la reacción se realizó de forma similar al experimento 5 aunque sin el catalizador  $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{HSO}_4^-$ . En estas condiciones, CG de la mezcla de reacción muestra el 35 % de conversión tras 3 horas, 50 % de conversión tras 6 horas, y 65 % de conversión tras 15 h.

**Ejemplo 7:** preparación de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (I) en presencia del catalizador  $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{Br}^-$  en dimetilformamida.

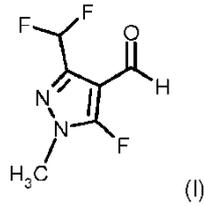
25 19,4 g (100 mmol) de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (II-1) se cargaron inicialmente en 120 ml de dimetilformamida. A esto le siguió la adición de 6,27 g (110 mmol) de fluoruro de potasio secado por pulverización y 0,96 g (3 % en mol) de  $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{Br}^-$ , calentamiento a 150 °C y posterior agitación a esa temperatura durante 3 horas. CG de la mezcla de reacción muestra una conversión al 98 %. A esto le siguió la dilución de la mezcla con tolueno, filtración y eliminación del disolvente al vacío a 0,5 mbar y 70 °C para obtener 17,8 g de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído con una pureza en % en p.p. de 89.

30 **Ejemplo 8:** preparación de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (I) en dimetilformamida.

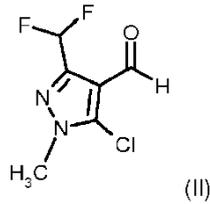
35 19,4 g (100 mmol) de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (II-1) se cargaron inicialmente en 120 ml de dimetilformamida. A esto le siguió la adición de 8,55 g (150 mmol) de fluoruro de potasio secado por pulverización, calentamiento a 150 °C y posterior agitación a esa temperatura durante 3 horas. CG muestra únicamente una conversión al 55 %.

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento de preparación de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído de fórmula (I)



**caracterizado porque** el 5-cloro-3-(difluorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído de fórmula (II)



5

se hace reaccionar con fluoruro de potasio de fórmula (III)



en presencia de un catalizador de transferencia de fase seleccionado entre cloruro, bromuro o sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio en dimetilformamida o dimetilacetamida como disolvente.

10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el catalizador de transferencia de fase es sulfato de hidrógeno de tetrabutilamonio.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la temperatura de reacción es de 130 °C a 160 °C.

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el tiempo de reacción es de 2 a 4 horas.

15 5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se utiliza 1 a 1,5 moles de fluoruro de potasio por mol de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído de fórmula (II).

6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que se utiliza 1 a 5 % en moles del catalizador por mol de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído de fórmula (II).