

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 005**

51 Int. Cl.:

C07D 231/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2011 PCT/EP2011/056119**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2011 WO2011131615**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2011 E 11714986 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 2560961**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de cloruros y fluoruros de ácido 5-fluoro-1-alkil-3-fluoroalkil-1H-pirazol-4-carboxílico**

30 Prioridad:

23.04.2010 US 327269 P
23.04.2010 EP 10160885

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.06.2017

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

PAZENOK, SERGII;
LUI, NORBERT y
GARY, STEPHANIE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 616 005 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 para la preparación de cloruros y fluoruros de ácido 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para la preparación de haluros de ácido 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico y los intermedios que se producen en este procedimiento, 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

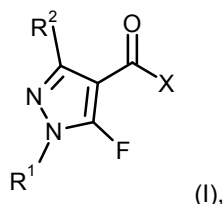
10 Los haluros de ácido 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico son intermedios importantes en la síntesis de agentes fitosanitarios (véanse, por ejemplo, la solicitud de patente europea aún sin publicar EP-A 2251331 y el documento WO 2007/087906).

15 Los cloruros de ácido pirazolcarboxílico se preparan normalmente como ya se describe en el documento WO 1992/012970, por reacción de ácidos carboxílicos con un agente de cloración. La base de una ventaja de este procedimiento es que los ácidos carboxílicos subyacentes son fácilmente accesibles y en consecuencia están disponibles a escala industrial. Esta condición no se proporciona en la preparación de cloruros de ácido pirazolcarboxílico sustituidos, ya que los correspondientes ácidos carboxílicos sustituidos no son fácilmente accesibles. Otro procedimiento, que se describe en la solicitud de patente europea aún sin publicar 09176426 da como resultado los cloruros de ácido partiendo de pirazolilcarbaldéhdos por medio de una síntesis multietapa.

20 Los procedimientos para el intercambio de cloro por flúor (procedimientos de Halex) son conocidos, en particular para cloruros de ácido 5-cloro-1,3-dialquil-1H-pirazol-4-carboxílico (véanse, por ejemplo los documentos WO 2007/031212 y EP-A 0 776 889). A este respecto, el cloruro de ácido se convierte en el fluoruro de ácido, además, la fluoración se acelera de este modo. Sin embargo, si el grupo de activación es el aldehído (CHO) en lugar del cloruro de ácido (COCl) o el fluoruro de ácido (COF), la reacción con fluoruro de potasio sólo da rendimientos muy bajos. Por ejemplo, el 5-fluoro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carbaldehído se obtiene sólo en un rendimiento del 24 % por reacción de 1,3-dimetil-5-cloropirazol-4-carbaldehído con fluoruro de potasio (documento EPA 0 776 889). Una posible causa del pobre rendimiento también es la baja estabilidad térmica de los pirazolaldehdos (véase el documento EP-A 1 364 946).

30 En consecuencia, el objetivo de la presente invención es hacer disponible una ruta para la preparación de haluros de ácido 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico que no presente las desventajas descritas en el estado de la técnica.

El objetivo de acuerdo con la invención se ha logrado ahora por un procedimiento para la preparación de haluros de ácido 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I)



en la que R¹ representa alquilo C₁-C₆, R² representa fluoroalquilo C₁-C₅ y X representa flúor o cloro,

35 que comprende las etapas

(1) cloración de 1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo de la fórmula (II)

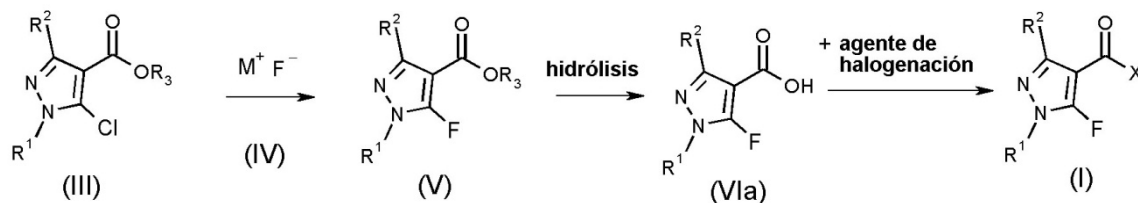


40 en la que R¹ y R² tienen los significados dados anteriormente y R³ es un grupo alquilo C₁₋₁₂ lineal o ramificado, en presencia de un agente de cloración para dar 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo de la fórmula (III), en la que R¹, R² y R³ tienen los significados dados anteriormente;

(2a-i) fluoración de los 5-cloro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo de la fórmula (III) en presencia de un agente de fluoración de la fórmula (IV), en la que M^+ representa Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ o Alk_4N^+ y Alk representa alquilo C_1-C_4 , para dar 5-fluoro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo de la fórmula (V) y

5 (2a-ii) hidrólisis de los 5-fluoro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo de la fórmula (V) para dar ácidos 5-fluoro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (VIa) y

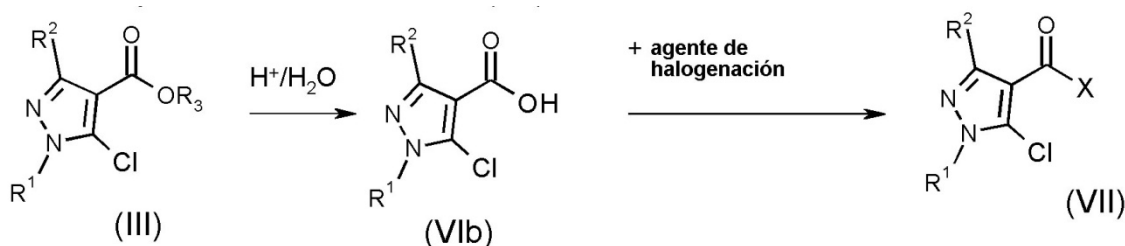
(2a-iii) halogenación posterior para dar haluros de ácido 5-fluoro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I), en la que X representa flúor o cloro;



10 o

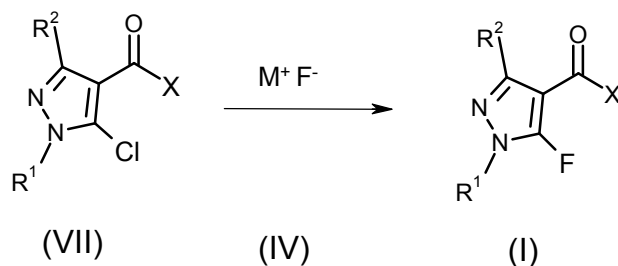
(2b-i) hidrólisis de los 5-cloro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo de la fórmula (III) para dar ácidos 5-cloro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (VIb) y

(2b-ii) halogenación posterior para dar haluros de ácido 5-cloro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (VII) y



15

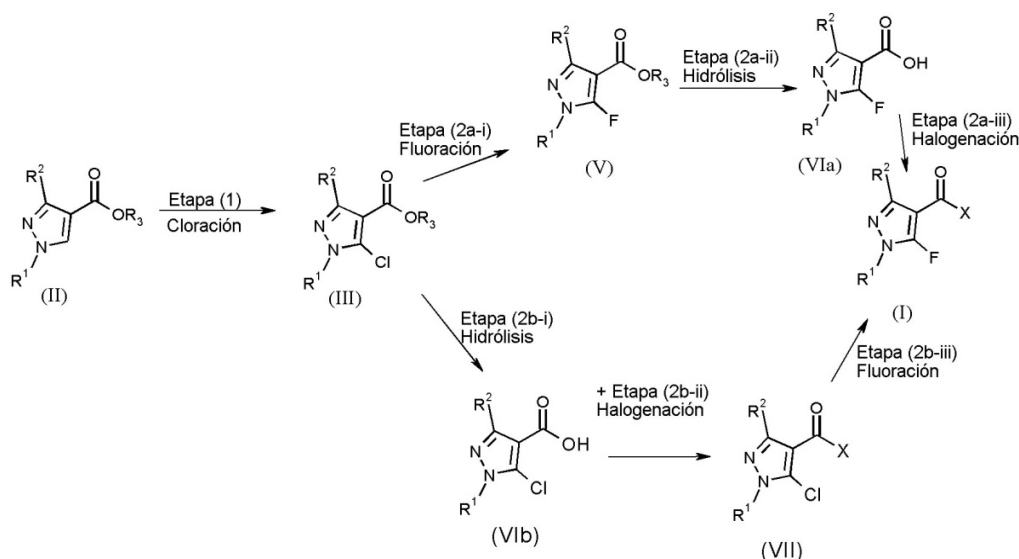
(2b-iii) fluoración de los haluros de ácido 5-cloro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (VII) en presencia de un agente de fluoración de la fórmula (IV), en la que M^+ representa Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ o Alk_4N^+ y Alk representa alquilo C_1-C_4 , para dar los fluoruros de ácido 5-fluoro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I), en la que X representa flúor.



20

No se podía predecir si la fluoración de 5-cloro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo con fluoruros metálicos sería exitosa. En consecuencia, se debe considerar como sorprendente que la fluoración de 5-cloro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos con fluoruros metálicos da como resultado, de forma selectiva y en un rendimiento alto, los 5-fluoro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo novedosos.

25 El procedimiento de acuerdo con la invención se puede ilustrar por el siguiente esquema (I):



Esquema I

Los 1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo usados como materiales de partida en la realización del procedimiento de acuerdo con la invención se definen, en general, por la fórmula (II). Los radicales R¹ y R³ representan en esta fórmula (II) preferentemente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo o pentilo, de forma particularmente preferente metilo, etilo o n-propilo. El radical R² resto fluoroalquilo C₁-C₅, que está sustituido con al menos un átomo de flúor hasta la perfluoración. Si el fluoroalquilo no está perfluorado, pueden estar presentes átomos de halógeno adicionales, tales como cloro y bromo, preferentemente cloro, como sustituyentes adicionales. R² representa preferentemente CF₂H, CF₃, CF₂Cl, CCl₂F, C₂F₅ o C₃F₇, de forma particularmente preferente CF₂H y CF₃. De forma muy particularmente preferente, se usa como material de partida 1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (II-1). El grupo X es un átomo de halógeno elegido entre flúor y cloro.

Si la preparación de los haluros de ácido 5-fluoro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I) se lleva a cabo comenzando a partir de los ácidos 5-fluoro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (VIa), la etapa de halogenación final (2a-iii) puede dar como resultado el correspondiente cloruro (X = Cl) o bien el fluoruro (X = F), dependiendo de la elección del reactivo de halogenación.

En la preparación alternativa de acuerdo con la invención de los haluros de ácido 5-fluoro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I) por fluoración de los haluros de ácido 5-cloro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (VII) en presencia de un agente de fluoración de la fórmula (IV), sólo se obtienen fluoruros de ácido 5-fluoro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I) con X = F. Sin embargo, estos se pueden convertir posteriormente en los correspondientes cloruros (X = Cl) por reacciones de intercambio de halógeno adecuadas, por ejemplo, con SiCl₄.

Los 1-alkil-3-polifluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo de la fórmula (II) son bien conocidos o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos bien conocidos (documentos WO 2005/23690, WO 2008/022777).

Etapa 1: Cloración

La cloración de 1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo de la fórmula (II) para dar 5-cloro-1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo de la fórmula (III) se lleva a cabo de acuerdo con la invención en presencia de un agente de cloración. Son agentes de cloración adecuados, sin pretender ser exhaustivos, por ejemplo, Cl₂, SO₂Cl₂, SOCl₂, N-clorosuccinimida o una mezcla de los mismos. Se hace uso preferentemente, como agente de cloración, de Cl₂, SO₂Cl₂ o una mezcla de los mismos. El SO₂Cl₂ es particularmente preferido. Los 1-alkil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de la fórmula (II) y el agente de cloración se usan en una proporción molar de 1:10 a 1:1, preferentemente de 1:5 a 1:2.

La cloración normalmente se lleva a cabo temperaturas de -10 a 150 °C, preferentemente de 20 a 100 °C, y se puede llevar a cabo a presión estándar o bajo un exceso de presión.

Si la cloración se lleva a cabo en la fase gas, se puede llevar a cabo dado el caso en presencia de un gas diluyente inerte, tal como, por ejemplo, nitrógeno, dióxido de carbono o gases nobles.

La cloración se puede llevar a cabo sola o en presencia de un diluyente que sea inerte bajo las condiciones de

reacción prevalectes. Se puede hacer uso, como diluyentes, por ejemplo, de hidrocarburos aromáticos o alifáticos mono- o policlorados o mezclas de los mismos. Ejemplos de diluyentes adecuados son clorobenceno, diclorobencenos, triclorobenceno, clorotoluenos, clorobenzotrifluoruros, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono. Los diluyentes preferidos son clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, 1,3-diclorobenceno, 1,4-diclorobenceno, 1,2,3-triclorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, 4-cloro-trifluorometilbenceno, 1,3,5-triclorobenceno, 2-clorotolueno, 3-clorotolueno, 4-clorotolueno o una mezcla de los mismos. Se hace uso de forma particularmente preferente de clorobenceno.

Etapas (2a-iii) y (2b-ii): Formación del haluro de ácido

La conversión de ácidos 5-cloro-1-alquil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (VIb) en los cloruros de ácido 5-cloro-1-alquil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (VII) o ácidos 5-fluoro-1-alquil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (VIa) en los cloruros de ácido 5-fluoro-1-alquil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I), en la que X = Cl, se lleva a cabo de acuerdo con la invención en presencia de un agente de cloración. Los agentes de cloración adecuados, sin pretender ser exhaustivos, son, por ejemplo, SOCl₂, COCl₂, difosgeno, trifosgeno, POCl₃, ClCO-COCl o una mezcla de los mismos. Se hace uso preferentemente, como agente de cloración, de SOCl₂, COCl₂, ClCO-COCl o una mezcla de los mismos. El SOCl₂ y el COCl₂ son particularmente preferidos. Los ácidos 5-cloro-1-alquil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (VIb) o los ácidos 5-fluoro-1-alquil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (VIa) y el agente de cloración se usan en una proporción molar de 1:5 a 1:1, preferentemente de 1:2 a 1:1,05.

La cloración se puede llevar a cabo sola o en presencia de un diluyente que sea inerte bajo las condiciones de reacción prevalectes. Se puede hacer uso, como diluyentes, por ejemplo, de hidrocarburos aromáticos o alifáticos mono- o policlorados o mezclas de los mismos. Ejemplos de diluyentes adecuados son clorobenceno, diclorobencenos, triclorobenceno, clorotoluenos, clorobenzotrifluoruros, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono. Los diluyentes preferidos son clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, 1,3-diclorobenceno, 1,4-diclorobenceno, 1,2,3-triclorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, 4-cloro-trifluorometilbenceno, 1,3,5-triclorobenceno, 2-clorotolueno, 3-clorotolueno, 4-clorotolueno o una mezcla de los mismos. Se hace uso de forma particularmente preferente de clorobenceno.

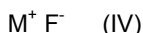
La conversión de ácidos 5-cloro-1-alquil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (VIb) en los fluoruros de ácido 5-cloro-1-alquil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (VII) o ácidos 5-fluoro-1-alquil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (VIa) en los fluoruros de ácido 5-fluoro-1-alquil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I), en la que X = F, se lleva a cabo de acuerdo con la invención en presencia de un agente de fluoración. Son agentes de fluoración adecuados, sin pretender ser exhaustivos, por ejemplo, SF₄, DAST, Deoxofluor, TFEDMA (HCF₂-CF₂NMe₂) o difluorofosgeno. Se hace uso preferentemente, como agente de fluoración, de DAST o TFEDMA (HCF₂CF₂NMe₂). LA TFEDMA es particularmente preferida. Los ácidos 5-cloro-1-alquil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (VIb) o los ácidos 5-fluoro-1-alquil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (VIa) y el agente de fluoración se usan en una proporción molar de 1:2 a 1:1, preferentemente de 1:2 a 1:1,5.

La fluoración se puede llevar a cabo sola o en presencia de un diluyente que sea inerte bajo las condiciones de reacción prevalectes. Se puede hacer uso, como diluyentes, por ejemplo, de hidrocarburos aromáticos o alifáticos mono- o policlorados o mezclas de los mismos. Ejemplos de diluyentes adecuados son clorobenceno, diclorobencenos, triclorobenceno, clorotoluenos, clorobenzotrifluoruros, cloruro de metileno, dicloroetano, cloroformo o tetracloruro de carbono. Los diluyentes preferidos son clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, 1,3-diclorobenceno, dicloroetano, diclorometano o una mezcla de los mismos. Se hace uso de forma particularmente preferente de clorobenceno y diclorometano.

Etapa (2a-i) o (2b-iii): Fluoración

La fluoración de los 5-cloro-1-alquil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo de la fórmula (III) para dar 5-fluoro-1-alquil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo de la fórmula (V), de acuerdo con la etapa (2a-i), se lleva a cabo de acuerdo con la invención en presencia de un agente de fluoración de la fórmula (IV).

En una forma de realización alternativa del procedimiento de acuerdo con la invención, que se representa en el esquema I anterior como la etapa (2b-iii), los haluros de ácido 5-cloro-1-alquil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (VII) se hacen reaccionar finalmente en presencia de un agente de fluoración de la fórmula (IV) para dar los haluros de ácido 5-fluoro-1-alquil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I).



En la fórmula (IV), M⁺ representa un catión de metal alcalino o un catión de amonio, preferentemente Li⁺, Na⁺, K⁺, Cs⁺, Alk₄N⁺ o una mezcla de los mismos, donde Alk representa alquilo C₁-C₄. Se hace uso de forma particularmente preferente, como agentes de fluoración, de fluoruro de sodio y fluoruro de potasio o una mezcla de los mismos.

El fluoruro de sodio y el fluoruro de potasio son productos químicos bien conocidos para la síntesis y están disponibles comercialmente.

5 Las temperaturas de reacción se pueden variar dentro de un intervalo relativamente amplio cuando se lleva a cabo la etapa de fluoración de acuerdo con la invención. En general, la operación se lleva a cabo a temperaturas de 120 °C a 200 °C, preferentemente a temperaturas de 110 °C a 180 °C.

El tiempo de reacción, dependiendo de la reactividad de los materiales de partida, puede ser de hasta 10 horas, siendo posible que la reacción termine con una conversión completa incluso antes. Se prefieren tiempos de reacción de 3 a 5 horas.

10 En general, se hace uso, en la realización del procedimiento de acuerdo con la invención, de entre 0,8 y 1,8 mol, preferentemente de entre 1 y 1,5 mol, de agentes de fluoración de la fórmula (IV) por átomo de cloro intercambiable en 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxilatos de la fórmula (III) o en haluros de ácido 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (VII).

15 La reacción se puede llevar a cabo sola o en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados son sulfolano, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilacetamida, dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP), 1,3-dimetilimidazolinona, diclorometano, cloroformo, dicloroetano o tricloroetano; cetonas, tal como acetona, butanona, metilisobutilcetona o ciclohexanona, nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, n-butironitrilo o isobutironitrilo, o hexametilfosfortriamida. Se hace uso de forma particularmente preferente de sulfolano, DMSO, dimetilacetamida, DMF o NMP.

La fluoración se puede acelerar por la adición de catalizadores de transferencia de fase.

20 Los compuestos de amonio o fosfonio cuaternario o las sales de amidofosfonio son particularmente adecuados como catalizadores de transferencia de fase en la realización del procedimiento de acuerdo con la invención. Se puede hacer mención, a modo de ejemplo, de compuestos tales como cloruro o bromuro de tetrametilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de trimetilbencilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilfosfonio, bromuro de tetrabutilfosfonio, cloruro de tetrafenilfosfonio, bromuro de tetrafenilfosfonio, cloruro o bromuro de tetraquis(dimetilamino)fosfonio, cloruro o bromuro de tetraquis(dietilamino)fosfonio, cloruro o bromuro de tris(dietilamino)(dimetilamino)fosfonio, cloruro o bromuro de tris(dimetilamino)(dihexilamino)fosfonio, cloruro o bromuro de tris(dietilamino)(dihexilamino)fosfonio, sales de hexaalkuilguanidinio o dimetiléteres de polietilenglicol con longitudes de cadena r de 6 a 17 y una masa molar promedio de 500 g/mol.

30 En la forma de realización alternativa del procedimiento de acuerdo con la invención, representada en el esquema I anterior como la etapa (2b-iii), los haluros de ácido 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (VII) se hacen reaccionar finalmente en presencia de un agente de fluoración de la fórmula (IV) para dar los haluros de ácido 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I). En este caso, la etapa de halogenación (2b-ii) es preferentemente una cloración (X=Cl) y los cloruros de ácido 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (VII) obtenidos a partir de esta se convierten, en presencia de un agente de fluoración de la fórmula (IV), en los fluoruros de ácido 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I) con X = F.

40 Tanto los 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alkilo de la fórmula (V) como los ácidos 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (V) son intermedios importantes en la síntesis de agentes fitoprotectores (véanse, por ejemplo, la solicitud de patente europea EP-A 2251331 y el documento WO 2007/087906).

Etapa (2b-i) y (2a-ii): Hidrólisis

45 La hidrólisis de los 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alkilo de la fórmula (III) o 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alkilo de la fórmula (V) y la preparación de los ácidos 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (VIb) o ácidos 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (VIa) y la cloración posterior para dar los cloruros de ácido 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (VII), en la que X = Cl, o para dar los cloruros de ácido 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I) se llevan a cabo como se describe en el documento WO 2005/123690.

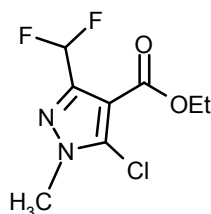
50 En una forma de realización preferida de la presente invención, las etapas descritas anteriormente se pueden llevar a cabo sin aislamiento en el ínterin de los intermedios producidos.

Otro objeto adicional de la presente invención se refiere a los intermedios 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (III-1) y 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (V-1) producidos en el procedimiento, por los que se pasa en la reacción de 1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo de acuerdo con el procedimiento de acuerdo con la invención.

La preparación de acuerdo con la invención de fluoruros de ácido 5-fluoro-1,3-dialquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I) se describe en los siguientes ejemplos, en los que la descripción anterior se ilustra adicionalmente. Sin embargo, los ejemplos no se deben interpretar de modo limitante.

Ejemplos de preparación

5 Ejemplo 1: 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (III-1)



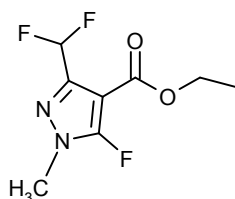
(III-1)

10 Se disponen 20,25 g (100 mmol) de 1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo y 40 ml de SO_2Cl_2 bajo argón y se calienta la mezcla hasta 60 °C y se agita a esta temperatura durante 8 horas. Después de diluir la mezcla con acetato de etilo, lavar con agua y retirar el disolvente a vacío, se obtienen 21 g del producto con una pureza de HPLC del 94 % y un punto de fusión de 37-39 °C.

RMN de ^1H (CDCl_3): $\delta = 7,1$ (1H, t), 4,3 (q, 2H), 3,9 (s, 3H), 1,4 (t, 3H) ppm.

RMN de ^{19}F (CD_3CN): $\delta = -114,9$ (2F, t) ppm.

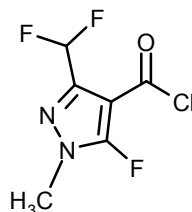
Ejemplo 2: 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



(V-1)

15 Se calientan 9,63 g (166 mmol) de fluoruro de potasio secado por pulverización, 23,8 g (100 mmol) de 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (II-1) y 150 ml de sulfolano, hasta 190 °C con agitación rápida. Se completa la reacción después de 8 horas (seguimiento por CG). Se enfría la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añade agua hasta un volumen total de 500 ml y se lava la mezcla de reacción con 2x150 ml de acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. Se obtienen 20 g del producto con una pureza del 93%. 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color, marrón que se hace reaccionar
20 adicionalmente sin purificación adicional.

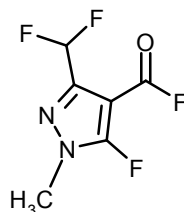
Ejemplo 3: Cloruro de ácido 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico (I-1)



(I-1)

25 Se agita una solución de 22,3 g (100 mmol) de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en 100 ml de tolueno y 50 ml de NaOH al 10% a ta durante 3 horas. Se separa la fase acuosa y se ajusta hasta un pH 5 con HCl. Después de extraer el producto con clorobenceno y secar azeotrópicamente la fase orgánica, se añaden 23,8 g (200 mmol) de SOCl_2 a la solución y se calienta la mezcla a 80 °C durante 2 horas. Después de evaporar la mezcla de reacción, se obtienen 20,1 g del producto como un aceite con una pureza (CG) del 98 %.

30 RMN de ^1H (CD_3CN): $\delta = 6,88$ (1H, t), 3,7 (3H, s) ppm.

Ejemplo 4: Fluoruro de ácido 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico

(I-2)

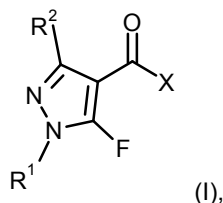
5 Se calientan 14,2 g (250 mmol) de fluoruro de potasio secado por pulverización, 22,8 g (100 mmol) de cloruro de ácido 5-cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico y 40 ml de sulfolano hasta 155 °C con agitación rápida. Se completa la reacción después de 8 horas (seguimiento por CG). Por destilación directa de la mezcla de reacción por medio de una columna a vacío (1 hPa) a 100 °C, se obtienen 28 g del producto, que aún contiene aproximadamente un 20-30 % de sulfolano. Una segunda destilación por medio de una columna de Vigreux da: 15,68 g del producto (rendimiento del 80 %) en forma de un aceite.

CG/EM: m/z 196.

10

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de haluros de ácido 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I)



- 5 en la que R¹ representa alquilo C₁-C₆, R² representa fluoroalquilo C₁-C₅ y X representa flúor o cloro, que comprende las etapas

- (1) cloración de 1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo de la fórmula (II)

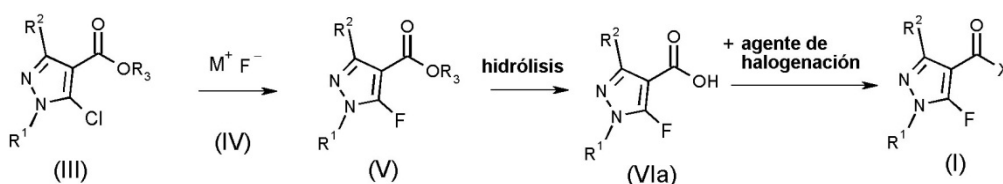


- 10 en la que R¹ y R² tienen los significados dados anteriormente y R³ es un grupo alquilo C₁₋₁₂ lineal o ramificado, en presencia de un agente de cloración para dar 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo de la fórmula (III), en la que R¹, R² y R³ tienen los significados dados anteriormente;

- 15 (2a-i) fluoración de los 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo de la fórmula (III) en presencia de un agente de fluoración de la fórmula (IV), en la que M⁺ representa Li⁺, Na⁺, K⁺, Cs⁺ o Alk₄N⁺ y Alk representa alquilo C₁-C₄, para dar 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo de la fórmula (V) y

- (2a-ii) hidrólisis de los 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo de la fórmula (V) para dar ácidos 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (VIa) y

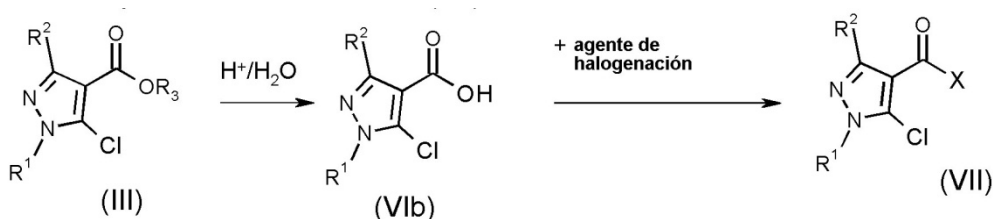
- 20 (2a-iii) halogenación posterior para dar haluros de ácido 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I), en la que X representa flúor o cloro;



o

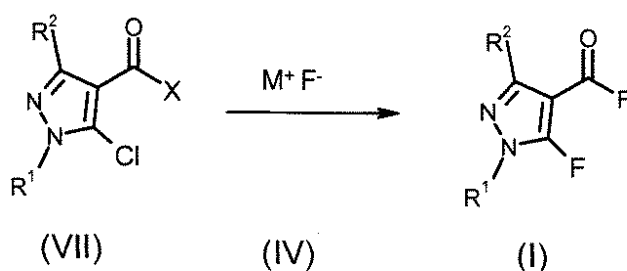
- (2b-i) hidrólisis de los 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilatos de alquilo de la fórmula (III) para dar ácidos 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (VI),

- 25 (2b-ii) posterior halogenación de los ácidos 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílicos de la fórmula (VIb) para dar haluros de ácido 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (VII) y



(2b-iii) fluoración de los haluros de ácido 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (VII) en presencia de un agente de fluoración de la fórmula (IV), en la que M^+ representa Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+ o Alk_4N^+ y Alk representa alquilo C_1-C_4 , para dar los fluoruros de ácido 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxílico de la fórmula (I), en la que X representa flúor.

5



2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque las etapas de fluoración (2a) o (2b-ii) se llevan a cabo en presencia de un catalizador de transferencia de fase.
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque el catalizador de transferencia de fase se elige de compuestos de amonio o fosfonio cuaternarios o de sales de amidofosfonio.
4. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 2 o 3, caracterizado porque el catalizador de transferencia de fase se elige de cloruro o bromuro de tetrametilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, cloruro de trimetilbencilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilfosfonio, bromuro de tetrabutilfosfonio, cloruro de tetrafenilfosfonio o bromuro de tetrafenilfosfonio, cloruro o bromuro de tetraquis(dimetilamino)fosfonio, cloruro o bromuro de tetraquis(dietilamino)fosfonio, cloruro o bromuro de tris(dietilamino)(dimetilamino)fosfonio, cloruro o bromuro de tris(dimetilamino)(dihexilamino)fosfonio, cloruro o bromuro de tris(dietilamino)(dihexilamino)fosfonio, sales de hexaalquilguanidinio o dimetil éteres de polietilenglicol con longitudes de cadena r de 6 a 17 y una masa molar promedio de 500 g/mol.
5. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carboxilato de alquilo de la fórmula (III) es 1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.
6. 5-Cloro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.
7. 5-Fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo.

15

20