

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 641 217**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 231/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.09.2014 PCT/EP2014/068841**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.03.2015 WO15039877**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.09.2014 E 14758956 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 3046908**

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

30 Prioridad:

20.09.2013 EP 13356012

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

08.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LUI, NORBERT y
PAZENOK, SERGII**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 641 217 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

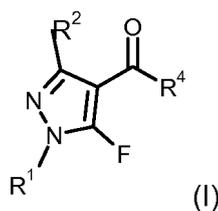
Procedimiento de preparación de 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbaldehído

La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para preparar de 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbaldehído (I), un intermedio útil en la fabricación de fungicidas.

- 5 Se conocen los procedimientos para la preparación de 5-fluoro-1,3-dialquil-1H-pirazol-4-carbaldehído mediante intercambio de cloro por flúor (procedimientos halex) particularmente para cloruros de durante 5-cloro-1,3-dialquil-1H-pirazol-4-carbonilo (cf. por ejemplo, documento WO 2007/031212 y EP-A 0 776 889). Se conoce a partir del documento WO 2011/061205 que los cloruros de 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbonilo pueden prepararse haciendo reaccionar en una primera etapa 5-cloro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbaldehído con fluoruros metálicos como KF como agente 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. La fluoración de compuestos de pirazol que están clorados en la posición 5 y parcial o totalmente fluorados en la posición 3 se indican en los documentos WO 2011/131615, WO93/11117. También se describe la fluoración de N-alkuil-3-diclorometilpirazolcarboxilato con formación de N-alkuil-3-difluorometilpirazolcarboxilato usando complejos-HF de aminas (documentos WO 2005044804, WO 2008077907).

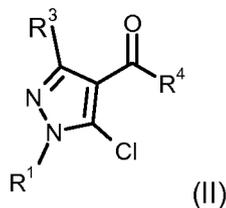
Ahora, se ha encontrado un nuevo procedimiento para la preparación de N-alkuil-3-mono, di o trifluoro - opcionalmente derivados de clorometil-5-fluoropirazol aldehídos partiendo de N-alkuil-3-mono, di o tricloro - opcionalmente fluoro-metil-5-cloropirazol aldehído, éster, amida, o derivados halogenados de ácido que comprenden la fluoración simultánea del grupo haloalkuil en la posición 3 y el reemplazo del átomo de cloro en la posición 5 por átomo de flúor, en un procedimiento de una sola etapa.

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbaldehído de fórmula (I)



en la que

- 25 R¹ representa un alquilo C₁-C₆;
 R² representa CF₃, CHFCl, CF₂H, CF₂Cl o CFCl₂;
 R⁴ representa H, F, Cl, alcoxi (C₁-C₁₂), N(alkuil C₁-C₆)₂ o un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende un nitrógeno y se une por el átomo de nitrógeno al átomo de carbono;
 caracterizado porque 5-cloro-3-halometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído de fórmula (II)

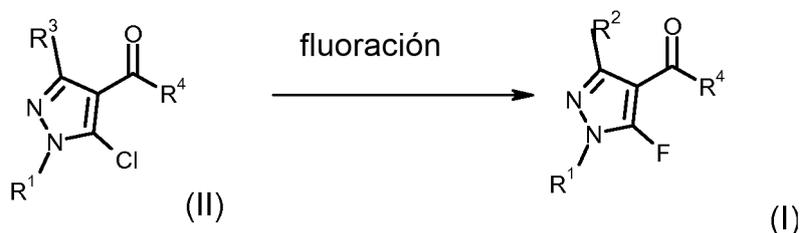


30

en la que

- R³ representa CCl₃, CFHCl, CHCl₂, CFCl₂ o CF₂Cl con la condición de que:
 - cuando R³ es CCl₃, entonces R² es CFCl₂ o CF₂Cl o CF₃;
 - cuando R³ es CFHCl, entonces R² es CF₂H;
 - cuando R³ es CHCl₂, entonces R² es CHFCl o CHF₂;
 - cuando R³ es CFCl₂, entonces R² es CF₂Cl o CF₃;
 - cuando R³ es CF₂Cl, entonces R² es CF₃;
- R¹ y R⁴ son como se han definido anteriormente;
 se hace reaccionar con un agente de fluoración en presencia o ausencia de catalizadores.

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



en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente.

En una realización particular de la invención, R³ es CFHCl o CHCl₂ y R² es HCF₂ o HCFCl.

- 5 En otra realización particular de la invención, R¹ representa un alquilo C₁-C₃. En otra realización particular de la invención, R⁴ representa H.

En otra realización particular de la invención,

- 10
- R³ es CFHCl o CHCl₂;
 - R² es HCF₂ o HCFCl;
 - R¹ representa un alquilo C₁-C₃ y
 - R⁴ representa H o Cl.

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

- 15 5-cloro-1-alquil-3-haloalquil-1H-pirazol-4-carbaldehído de fórmula (II) puede prepararse de acuerdo con el documento WO 2011/061205.

Las temperaturas de reacción en el procedimiento de acuerdo con la invención está preferentemente entre 80 °C y 160 °C, más preferentemente entre 100 °C y 150 °C.

El tiempo de reacción está preferentemente entre 2 y 16 horas, más preferentemente entre 3 y 12 horas.

- 20 El reactivo de fluoración se escoge entre HF, HF-Py, Et₃N·3HF, Et₃N·2HF, Bu₃N·3HF, HF·Dioxano. Preferentemente se usan HF o NEt₃·3HF.

El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo generalmente usando el reactivo de fluoración en una cantidad de entre 1 y 5 equivalentes de HF, preferentemente entre 1,2 y 4 equivalentes de HF, para un átomo de halógeno sustituido en 5-cloro-1-metil-3-haloalquil-1H-pirazol de fórmula (II).

La reacción se realiza normalmente sin disolvente.

- 25 En el caso de que se use un disolvente orgánico, puede usarse un disolvente inerte como CH₃CN, dicloroetano, diclorometano, clorobenceno, tolueno, éter.

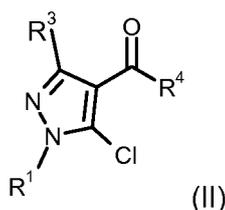
El procedimiento de acuerdo con la invención se lleva a cabo usando generalmente entre 0,01 y 0,50 equivalentes mol del catalizador por mol de 5-cloro-1-metil-3-haloalquil-1H-pirazol de fórmula (II).

El catalizador, cuando está presente, se escoge entre ZnF₂, CuF₂, NiF₂, TiF₄, AlF₃. El más preferido es ZnF₂.

- 30 El procedimiento se realiza preferentemente en un equipo que no es un equipo de vidrio, porque el fluoruro puede reaccionar en las condiciones de reacción con el equipo de vidrio para producir productos secundarios (H₂O). Se prefiere el equipo de Teflón o acero inoxidable.

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

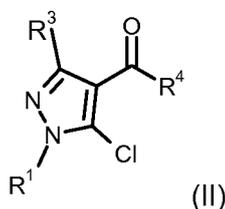
La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (II)



en la que

- R³ es CFHCl, CFC1₂ o CF₂Cl,
 - R¹ representa un alquilo C₁-C₆,
- 5 - R⁴ representa H, F, Cl, alcoxi (C₁-C₁₂), N(alquilo C₁-C₆)₂ o un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende un átomo de nitrógeno y se une por el nitrógeno al átomo de carbono.

En una realización particular, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II)



en la que

- 10 - R³ es CFHCl o CHCl₂,
- R¹ representa un alquilo C₁-C₃,
 - R⁴ representa H.

Definiciones generales

15 En el contexto de la presente invención, el término "halógenos" (Hal), a menos que se defina de una manera diferente, comprende esos elementos que se seleccionan entre el grupo que comprende flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente flúor, cloro y bromo, más preferentemente flúor y cloro.

Los grupos opcionalmente sustituidos pueden estar mono o polisustituidos, en los que los sustituyentes en el caso de polisustituciones pueden ser iguales o diferentes.

20 Haloalquilo: grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 y preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono (como se ha especificado anteriormente), en el que algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos pueden reemplazarse por átomos de halógeno como se ha especificado anteriormente, por ejemplo (pero sin limitación), haloalquilo C₁-C₃, tal como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo. Esta definición también se aplica al haloalquilo como un sustituyente compuesto, por ejemplo, haloalquilaminoalquilo etc., a menos que se defina en otra parte. Se da preferencia a grupos alquilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CHF₂), CF₃CH₂, CF₂Cl o CF₃CCl₂.

30 Alcoxi: grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 y preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono (como se ha especificado anteriormente) unidos a oxígeno, por ejemplo (pero sin limitación), grupo metoxi (CH₃O-), grupo etoxi (CH₃CH₂O-).

35 Los grupos alquilo en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de una manera diferente, son grupos hidrocarbilo saturados, lineales, ramificados o cíclicos. La definición alquilo C₁-C₁₂ abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquilo. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de metilo, etilo, n-, isopropilo (i-Pr), n-, iso-, sec- y t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo o n-dodecilo. "Et", como se usa por ejemplo en Et₃N.3HF, significa etilo. "Bu", como se usa por ejemplo en Bu₃N.3HF, significa butilo.

40 Los grupos alqueno en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de una manera diferente, son grupos de hidrocarbilo lineal, ramificado o cíclico que contiene al menos una insaturación sencilla (doble enlace). La definición de alqueno C₂-C₁₂ abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alqueno. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de vinilo; alilo (2-propenilo),

isopropenilo (1-metilenilo); but-1-enilo (crotilo), but-2-enilo, but-3-enilo; hex-1-enilo, hex-2-enilo, hex-3-enilo, hex-4-enilo, hex-5-enilo; hept-1-enilo, hept-2-enilo, hept-3-enilo, hept-4-enilo, hept-5-enilo, hept-6-enilo; oct-1-enilo, oct-2-enilo, oct-3-enilo, oct-4-enilo, oct-5-enilo, oct-6-enilo, oct-7-enilo; non-1-enilo, non-2-enilo, non-3-enilo, non-4-enilo, non-5-enilo, non-6-enilo, non-7-enilo, non-8-enilo; dec-1-enilo, dec-2-enilo, dec-3-enilo, dec-4-enilo, dec-5-enilo, dec-6-enilo, dec-7-enilo, dec-8-enilo, dec-9-enilo; undec-1-enilo, undec-2-enilo, undec-3-enilo, undec-4-enilo, undec-5-enilo, undec-6-enilo, undec-7-enilo, undec-8-enilo, undec-9-enilo, undec-10-enilo; dodec-1-enilo, dodec-2-enilo, dodec-3-enilo, dodec-4-enilo, dodec-5-enilo, dodec-6-enilo, dodec-7-enilo, dodec-8-enilo, dodec-9-enilo, dodec-10-enilo, dodec-11-enilo; buta-1,3-dienilo o penta-1,3-dienilo.

Los grupos alquino en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de una manera diferente, son grupos de hidrocarbilo lineal, ramificado o cíclico que contiene al menos una insaturación doble (triple enlace). La definición de alquino C_2-C_{12} abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquino. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de etino (acetileno); prop-1-ino y prop-2-ino.

Cicloalquilo: grupos hidrocarbilo saturado, monocíclico que tienen de 3 a 8 y preferentemente de 3 a 6 miembros del anillo de carbono, por ejemplo (pero sin limitación) ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Esta definición también se aplica al cicloalquilo como un sustituyente compuesto, por ejemplo cicloalquilalquilo etc., a menos que se defina en otra parte.

Los grupos arilo en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de una manera diferente, son grupos hidrocarbilo aromático que pueden tener uno, dos o más heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S. La definición arilo C_{6-18} abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo arilo que tiene de 5 a 18 átomos en el esqueleto, en el que los átomos de carbono pueden intercambiarse por heteroátomos. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de fenilo, cicloheptatrienilo, ciclooctatetraenilo, naftilo y antraceno; 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo y 1,3,4-triazol-2-ilo; 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-imidazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,3,4-triazol-1-ilo; 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 1,3,5-triazin-2-ilo y 1,2,4-triazin-3-ilo. "Py", como por ejemplo en HF-Py, significa piridina.

Los grupos arilalquilo (grupos aralquilo) en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de una manera diferente, son grupos alquilo que se sustituyen con grupos arilo, pueden tener una cadena alquilo C_{1-8} y pueden tener, en el esqueleto arilo, uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S. La definición de grupo aralquilo C_{7-19} abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo arilalquilo que tiene un total de 7 a 19 átomos en el esqueleto y cadena alquilo. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de bencilo y feniletilo.

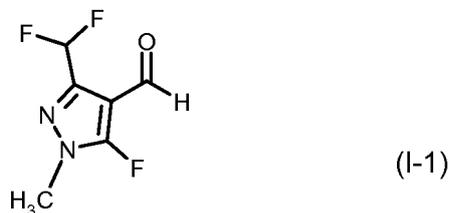
Los grupos alquilarilo (grupos alcarilo) en el contexto de la presente invención, a menos que se defina de una manera diferente, son grupos arilo que se sustituyen con grupos alquilo, pueden tener una cadena alquilo C_{1-8} y pueden tener, en el esqueleto arilo, uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N, P y S. La definición de grupo alquilarilo C_{7-19} abarca el intervalo más amplio definido en el presente documento para un grupo alquilarilo que tiene un total de 7 a 19 átomos en el esqueleto o cadena alquilo. Específicamente, esta definición abarca, por ejemplo, los significados de tolilo o 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dimetilfenilo.

El término intermedio usado en el contexto de la presente invención describe las sustancias que aparecen en el procedimiento de acuerdo con la invención y se preparan para un procedimiento químico adicional y se consumen o se usan en el mismo para convertirse en otra sustancia. Los productos intermedios pueden a menudo aislarse y almacenarse intermedios o se usan sin aislamiento previo en la etapa de reacción posterior. El término "intermedio" también abarca los intermedios generalmente inestables y de corta duración que se producen transitoriamente en reacciones en etapas múltiples (reacciones escalonadas) ya los que se pueden asignar mínimos locales en el perfil energético de la reacción.

Los compuestos de la invención pueden estar presentes como mezclas de cualquier forma isómera diferente posible, especialmente de estereoisómeros, por ejemplo isómeros E y Z, isómeros treo y eritro, e isómeros ópticos, pero si es apropiado, también de tautómeros. Se desvelan y se reivindican ambos isómeros E y Z, así como los isómeros treo y eritro, y también los isómeros ópticos, y mezclas de estos isómeros, y también las formas tautoméricas posibles.

Preparación de ejemplos

Ejemplo 1: 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (I-1)

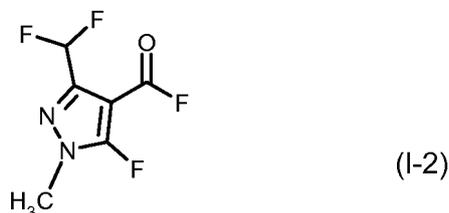


5 En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 2,26 g (10 mmol) de 5-cloro-1-metil-3-diclorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (II-1) seguido de la adición de 6,4 g (40 mmol) de $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$. La mezcla de reacción se calentó a 145-150 °C y posteriormente se agitó a esa temperatura durante 12 horas. Esto fue seguido por la dilución de la mezcla con agua. El producto se extrajo con acetato de etilo y después de la retirada por destilación del disolvente al vacío a 0,5 mbar y 60 °C, se obtuvieron 1,4 g (78 % del teórico) de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído. El compuesto se purificó adicionalmente mediante cristalización en isopropanol para producir un sólido con una

10 pureza del 98 % (punto de fusión 68 °C).
 RMN ^1H (CD_3CN): δ = 9,8 (1 H, s), 6,88 (1 H, t), 3,7 (3H, s) ppm.
 RMN ^{19}F (CD_3CN): δ = -114,75 (2F, t), -124,06 (1 F, s) ppm.

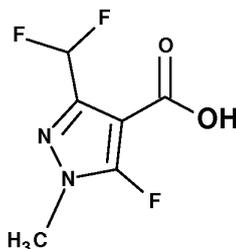
15 Ejemplo 2: En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 2,26 g (10 mmol) de 5-cloro-1-metil-3-diclorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído y 0,5 g (5 mmol) ZnF_2 de la adición de 6,4 g (400 mmol) de $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C y se agitó posteriormente a esa temperatura durante 8 horas. Esto fue seguido de la dilución de la mezcla con agua (50 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo y, después de la retirada por destilación del disolvente al vacío a 0,5 mbar y 60 °C, se obtuvieron 1,6 g (90 % del teórico) de 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído. Después de la recristalización en isopropanol, el compuesto tiene una pureza del 99 %.

20 Ejemplo 3: Fluoruro de 3-(difluorometil)-5-fluoro-1-metil-1H-pirazol-4-carbonilo y ácido 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



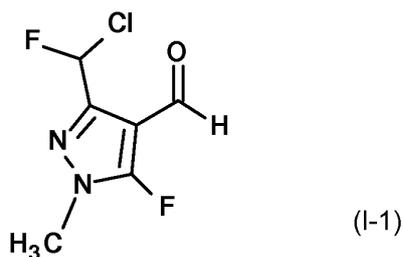
25 En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 2,6 g (10 mmol) de cloruro de 5-cloro-1-metil-3-diclorometil-1H-pirazol-4-carbonilo (II-2) seguido de la adición de 8,1 g (50 mmol) de $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C y posteriormente se agitó a esa temperatura durante 12 horas.

La masa de reacción se diluyó con agua fría y el fluoruro ácido se extrajo rápidamente con terc-butil metil éter y la solución orgánica se secó sobre MgSO_4 . La retirada del disolvente al vacío dio 1,7 g de fluoruro ácido en forma de aceite de color pardo. La agitación del fluoruro ácido con agua caliente durante 6 h dio después del enfriamiento cristales de color blanco de ácido 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carboxílico



30 P.f. 176-178 °C, RMN ^1H (CD_3CN): δ = 6,93 (1 H, t), 3,7 (3H, s) ppm.

Ejemplo 4: 5-fluoro-1-metil-3-[fluoro(cloro)metil]-1H-pirazol-4-carbaldehído (I-1)

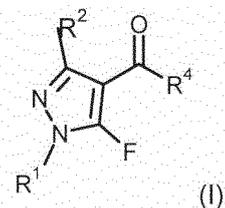


5 En una atmósfera de argón, se cargaron inicialmente 2,26 g (10 mmol) de 5-cloro-1-metil-3-diclorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (II-1) seguido de la adición de 6,4 g (40 mmol) de NEt₃ 3HF. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y posteriormente se agitó a esa temperatura durante 6 horas. Un análisis CG y HPLC de la mezcla de reacción mostró la reacción de dos compuestos 5-fluoro-1-metil-3-[fluoro(cloro)metil]-1H-pirazol-4-carbaldehído y 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído en una proporción 70:30. La mezcla de reacción se diluyó con agua. El producto se extrajo con acetato de etilo y el compuesto se aisló usando CL preparativa. Sólido con p.f. 98-101 °C
RMN ¹H (CD₃CN): δ = 10,1 (1 H, s), 7,6 (1 H, d), 3,65 (3H, s) ppm.
RMN ¹⁹F (CD₃CN): δ = -124,(1F, d), -125,2(1 F, s) ppm.

10

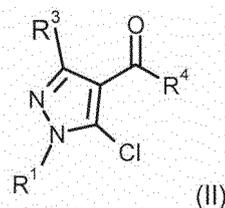
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de 5-fluoro-1-alkuil-3-fluoroalkuil-1H-pirazol-4-carbaldehído de fórmula (I)



en la que

- 5 R^1 representa un alquilo C_1-C_6 ;
 R^2 representa CF_3 , $CHFCl$, CF_2H , CF_2Cl o $CFCl_2$;
 R^4 representa H, F, Cl, alcoxi (C_1-C_{12}), $N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$ o un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende un nitrógeno y se une por el átomo de nitrógeno al átomo de carbono;
caracterizado porque 5-cloro-3-halometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído de fórmula (II)



10

en la que

- R^3 representa CCl_3 , $CFHCl$, $CHCl_2$, $CFCl_2$ o CF_2Cl con la condición de que:
 - cuando R^3 es CCl_3 , entonces R^2 es $CFCl_2$ o CF_2Cl o CF_3 ;
 - cuando R^3 es $CFHCl$, entonces R^2 es CF_2H ;
 - cuando R^3 es $CHCl_2$, entonces R^2 es $CHFCl$ o CHF_2 ;
 - cuando R^3 es $CFCl_2$, entonces R^2 es CF_2Cl o CF_3 ;
 - cuando R^3 es CF_2Cl , entonces R^2 es CF_3 ;
 - R^1 y R^4 son como se han definido anteriormente;
- se hace reaccionar con un agente de fluoración seleccionado entre HF, HF-Py, Et_3N 3HF, Bu_3N 3HF, HF. Dioxano o Et_3N 2HF en presencia o ausencia de catalizadores.

15

20

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el agente de fluoración es HF o Et_3N 3HF.

3. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en el que se escoge un catalizador entre ZnF_2 , CuF_2 , NiF_2 o TiF_4 si está presente.

25

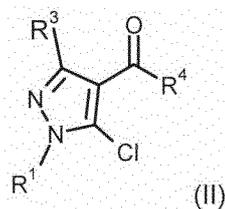
4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 en el que no está presente un catalizador.

5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que

- R^3 es $CFHCl$ o $CHCl_2$;
- R^2 es HCF_2 o $HCFCl$;
- R^1 representa un alquilo C_1-C_3 ,
- R^4 representa H o Cl.

30

6. Un compuesto de fórmula (II)



en la que

- R³ es CFHCl, CFCI₂ o CF₂Cl,
 - R¹ representa un alquilo C₁-C₆,
 - R⁴ representa H, F, alcoxi (C₁-C₁₂), N(alquilo C₁-C₆)₂ o un heterociclo saturado de 4, 5 o 6 miembros que comprende un nitrógeno y se une por el átomo de nitrógeno al átomo de carbono.
- 5
7. Un compuesto de fórmula (II) de acuerdo con la reivindicación 6 en el que
- R³ es CFHCl o CHCl₂,
 - R¹ representa un alquilo C₁-C₃,
 - R⁴ representa H.