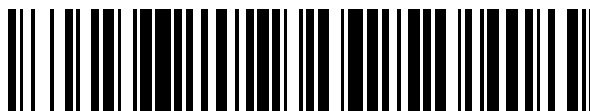


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 424**

51 Int. Cl.:

C07D 231/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.01.2015** **PCT/EP2015/051184**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2015** **WO15110493**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2015** **E 15700749 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018** **EP 3097081**

54 Título: **Procedimiento de preparación de 1-alquil-3-difluorometil-5-fluor-1H-pirazol-4-carbaldehídos y 1-alquil-3-difluorometil-5-fluor-1H-pirazol-4-carboxilatos**

30 Prioridad:

24.01.2014 EP 14356001

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

05.03.2018

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

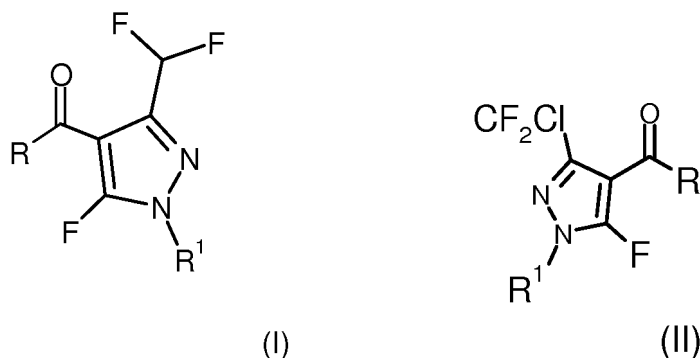
ES 2 657 424 T3

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 1-alquil-3-difluorometil-5-fluor-1H-pirazol-4-carbaldehídos y 1-alquil-3-difluorometil-5-fluor-1H-pirazol-4-carboxilatos

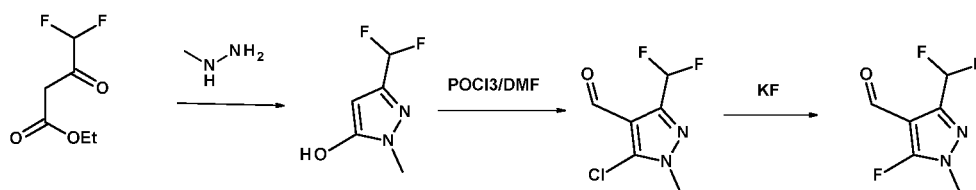
- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento novedoso para la preparación de 1-alquil-3-difluorometil-5-fluor-1H-pirazol-4-carbaldehídos o ésteres de los mismos de fórmula (I) por medio de deshalogenación reductora, partiendo de 1-alquil-3-clorodifluorometil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carbaldehídos o ésteres de los mismos de fórmula (II)



en la que R¹ es C₁-C₆-alquilo y R es H o C₁-C₆-alcoxi.

- 10 Los 1-alquil-3-haloalquil-5-fluoropirazolcarbaldehídos y ésteres de los mismos son bloques de construcción importantes para la preparación de principios activos fitoprotectores, particularmente, fungicidas SDHI.

Los 1-alquil-3-difluorometil-5-fluor-1H-pirazol-4-carbaldehídos hasta ahora se han preparado típicamente en una transformación de múltiples etapas partiendo de difluorometilacetoacetato (documento WO 2011061205):



- 15 El material de partida para esta transformación, es decir, etildifluoracetoacetato, es un compuesto bastante inestable, difícil de purificar y que pierde su calidad durante el almacenamiento. Esto hace que la utilización de este compuesto, especialmente a escala industrial, sea difícil.

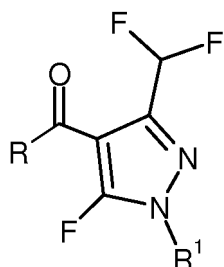
La transformación de compuestos pirazólicos que portan el grupo CF₂H también es una tarea difícil, puesto que este grupo es bastante inestable en condiciones ácidas y libera fácilmente fluoruro que puede dañar el recipiente de reacción, especialmente en una escala técnica.

- 20 Un procedimiento para la preparación de ésteres de ácidos 1-alquil-3-fluoroalquilpirazol-carboxílicos a través de la reducción de carboxilatos 3-clorodifluorometilpirazólicos se conoce a través del documento WO 2012/010692. Sin embargo, no se sabía ni esperaba que pudiera producirse una deshalogenación reductora del grupo CF₂Cl en pirazoles que portaban un átomo de halógeno en la posición 5 o una función de carbaldehído en la posición 4 sin efecto no deseable sobre dicho átomo de halógeno en la posición 5 o función de carbaldehído en la posición 4. Por el contrario, el experto en la materia esperaba que el grupo aldehído también reaccionara al menos parcialmente, y/o que el átomo de flúor en la posición 5 también reaccionara al menos parcialmente, tal como se muestra o sugiere en los documentos WO 2013/171134 y WO 2004/063165. De hecho, el documento WO 2013/171134 muestra la eliminación reductora del átomo de halógeno en la posición 5 de 5-cloro-1-alquil-3-difluormetilcarbaldehído, y el documento WO 2004/063165 describe la retirada de un átomo de cloro en N-aril-3-metil-5-cloropirazolcarbaldehídos.

- 30 Actualmente se ha hallado sorprendentemente que, en las condiciones de la invención, resulta posible retirar selectivamente un átomo de halógeno de un grupo clorodifluorometilo en 1-alquil-3-clorodifluorometil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carbaldehídos de fórmula (IIa) o 1-alquil-3-clorodifluorometil-5-fluor-1H-pirazol-4-carboxilatos de fórmula (IIb), sin perjudicar o reducir el átomo de flúor en la posición 5, sin reducir el grupo carbaldehído o carboxilato en la posición 4 y sin atacar al anillo de pirazol.

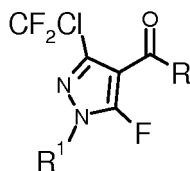
- 35 También se ha hallado sorprendentemente que la deshalogenación reductora de 5-fluoro-1-alquil-3-clorodifluoroalquil-1H-pirazol-4-carbaldehídos y ésteres de los mismos conduce selectivamente y en alto rendimiento a los 1-alquil-3-difluorometil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carbaldehídos y ésteres de los mismos.

Actualmente se ha hallado que los 1-alkil-3-difluorometil-5-fluor-1H-pirazol-4-carbaldehídos o ésteres de los mismos de fórmula (I)



(I)

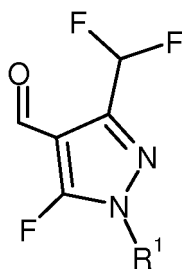
- 5 en la que R¹ es C₁-C₆-alkilo y R es H o C₁-C₆-alcóxi, pueden obtenerse mediante la reacción de los 5-fluoro-1-alkil-3-clorodifluorometil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carbaldehídos o ésteres de los mismos de fórmula (II)



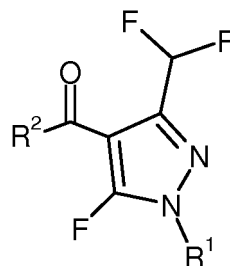
(II)

en la que R y R¹ son tal como se ha indicado anteriormente, por medio de hidrogenación catalítica y, opcionalmente, en presencia de una base.

- 10 Actualmente se ha hallado que los 1-alkil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehídos de fórmula (Ia) o 1-alkil-3-difluorometil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carboxilatos de fórmula (Ib)

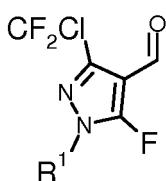


(Ia)

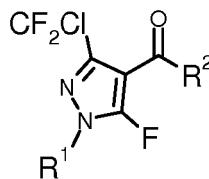


(Ib)

- 15 en la que R¹ es C₁-C₆-alkilo y R² es C₁-C₆-alcóxi, pueden obtenerse mediante la reacción de 5-fluoro-1-alkil-3-clorodifluorometil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carbaldehídos de fórmula (IIa) o 1-alkil-3-clorodifluorometil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carboxilatos de fórmula (IIb), respectivamente



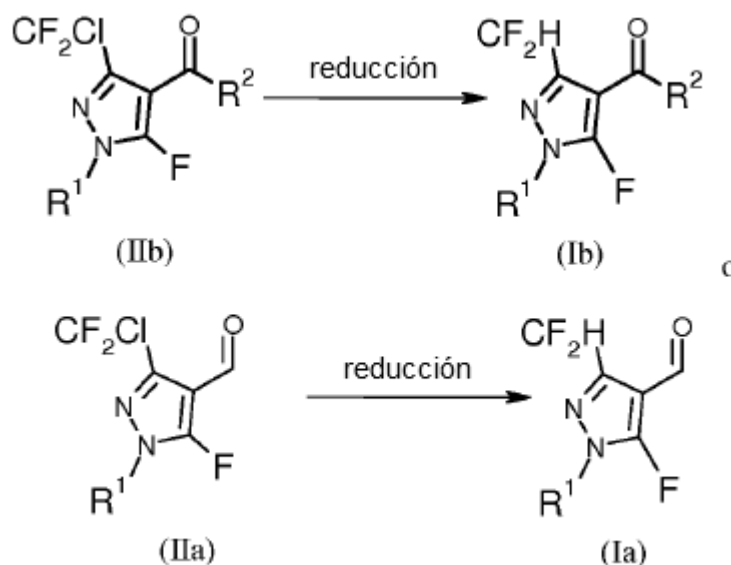
(IIa)



(IIb)

en la que R¹, R² tienen los significados indicados anteriormente, por medio de hidrogenación catalítica y, opcionalmente, en presencia de una base.

El procedimiento, según la invención, puede ilustrarse mediante los siguientes esquemas de fórmula:



en la que R¹ es C₁-C₆-alquilo y R² es C₁-C₆-alcoxi.

El radical R¹ es preferentemente metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, butilo, pentilo, particular y preferentemente metilo o etilo, incluso más preferentemente metilo.

- 5 El 5-fluoro-1-metil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (II-1) o ésteres del mismo y el 5-fluoro-1-etil-3-difluorometil-1H-pirazol-4-carbaldehído (II-2) o éster del mismo se usan muy particular y preferentemente como material de partida.

La reacción se lleva a cabo en presencia de hidrógeno. Resulta posible usar 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, preferentemente de 0,1 MPa a 2 MPa y particular y preferentemente de 0,2 MPa a 1,5 MPa.

Para eliminar el cloruro de hidrógeno, formado durante la reacción, se añade opcionalmente una base. Como base añadida, puede usarse ya sea 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), diazabicyclononeno (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 particular y preferentemente de 1 a 5 equivalentes molares de la base, basándose en el sustrato.

En la hidrogenación catalítica para la reducción del compuesto de fórmula general (II), puede usarse cualquier catalizador de hidrogenación como catalizador. Los catalizadores adecuados incluyen, opcionalmente, uno o más 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 de Raney y catalizadores de Lindlar y de cobalto de Raney. Además de estos catalizadores heterogéneos, las hidrogenaciones sobre catalizadores homogéneos, sin embargo, pueden llevarse a cabo, por ejemplo, sobre el catalizador de Wilkinson. Los catalizadores relevantes pueden usarse en forma de soporte, por ejemplo, sobre carbono (carbón vegetal o carbón vegetal activado), óxido de aluminio, dióxido de silicio, dióxido de zirconio, carbonato de calcio o dióxido de titanio. Aquellos expertos en la materia conocen de por sí los catalizadores de este tipo. Los catalizadores de paladio soportados sobre carbonato de calcio son particularmente preferidos. Los catalizadores pueden usarse ya sea en forma húmeda en agua o seca. El catalizador usado se vuelve a usar preferentemente para una pluralidad de conversiones. En el procedimiento según la invención, el catalizador se usa en una concentración de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 30 % en peso, basándose en el halo-1-alquil-3-fluoroalquil-1H-pirazol-4-carbaldehído de fórmula (II) usado. El catalizador se usa preferentemente en una concentración de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 5 % en peso.

En el procedimiento según la invención, la reducción se lleva a cabo ventajosamente en presencia de al menos un aditivo. Los aditivos típicos son NH₄OAc, acetato de sodio, MgF₂, NH₄F, AlF₃, K₂CO₃, bórax. Especialmente K₂CO₃, NH₄Cl, NH₄F, CsF o bórax.

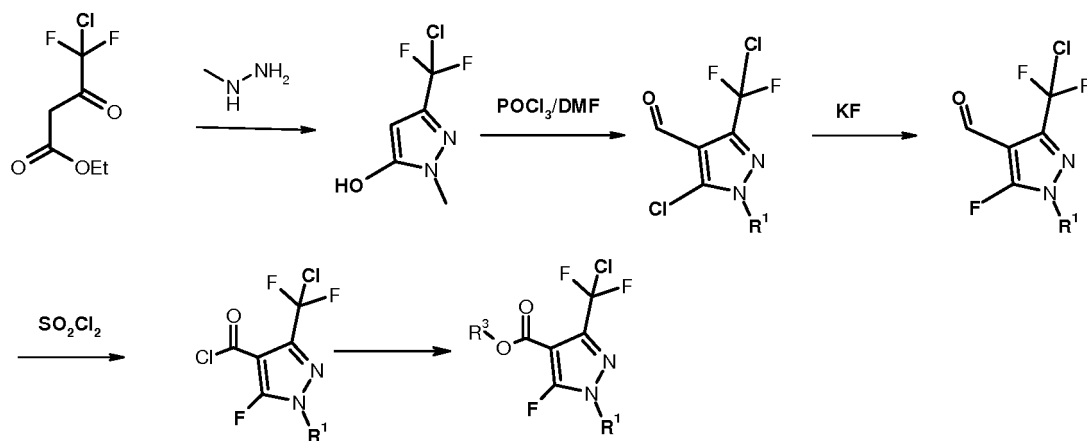
La reacción puede ser de hasta 20 horas, dependiendo de la reactividad de los reactivos, aunque la reacción también puede finalizar antes, cuando se ha completado la conversión. Se da preferencia a los tiempos de reacción

de 3-10 horas.

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 preferencia particular al uso de metanol, etanol, DMSO, dimetilacetamida, DMF o NMP.

- 5 Los 5-fluoro-1-alkil-3-clorodifluoroalkil-1H-pirazol-4-carbaldehídos de fórmula (IIa) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos (véanse *J. Het. Chem.* **1990**, 27, 243, documento WO 2006/018725 Al, documento WO 2011/061205 Al, B.Hamper y col. *Journal of Organic Chemistry* V.57,N21,5680-6, documento WO 2011061205, documentos WO2013171134 y WO2011131615).

La preparación de los compuestos podría realizarse según el siguiente esquema.



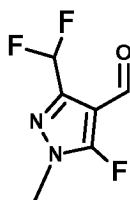
10

en el que R¹ y R³ son independientemente C1-C6-alkilo.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1

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



15

- En un autoclave, se añadieron 10 g de 5-fluoro-3-(difluoroclorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído disueltos en 150 ml de THF y 10 g de trietilamina y 500 mg de paladio al 5 % sobre carbonato de calcio. El autoclave se lavó con nitrógeno y se presurizó a 1,5 MPa de hidrógeno. La mezcla de reacción en el autoclave se agitó a 90 °C durante 6 h. Después de la filtración del catalizador, se retiró el disolvente a presión reducida y el producto se obtuvo como un sólido y se purificó a través de la cristalización en una mezcla de isopropanol/agua. Rendimiento de 7 g y punto de fundición de 68-69 °C.

20

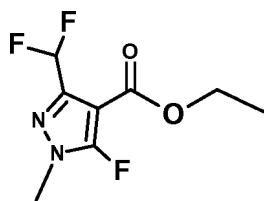
Ejemplo 2

- En un autoclave, se añadieron 10 g de 5-cloro-3-(difluoroclorometil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído disueltos en 150 ml de THF y 10 g de CsF y 400 mg de 150 mg de Pd(OH)₂ sobre carbono. El autoclave se lavó con nitrógeno y se presurizó a 1,5 MPa de hidrógeno. La mezcla de reacción en el autoclave se agitó a 90 °C durante 6 h. Después de la filtración del catalizador, se retiró el disolvente a presión reducida y el producto se obtuvo como un sólido y se purificó a través de la cristalización en una mezcla de isopropanol/agua. Rendimiento de 7 g y punto de fundición de 68-69 °C.

25

Ejemplo 3

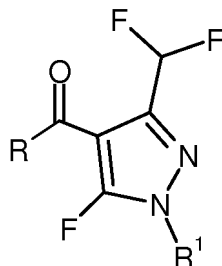
- 30 1-metil-3-difluorometil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



- 5 En un autoclave, se añadieron 10,5 g de 1-metil-3-clorodifluormetil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en 100 ml de THF, 6 g de carbonato de potasio y 150 mg de Pd (OH)₂ sobre soporte de carbono. El autoclave se lavó con nitrógeno y se presurizó a 1,5 MPa de hidrógeno. La mezcla de reacción en el autoclave se agitó a 100 °C durante 6 h. Después de la filtración del catalizador, se retiró el disolvente a presión reducida y el producto se obtuvo como un sólido y se purificó a través de la cristalización en una mezcla de isopropanol/agua. Rendimiento de 7,2 g.

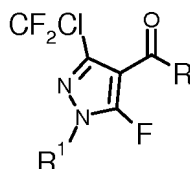
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de 1-alquil-3-difluorometil-5-fluor-1H-pirazol-4-carbaldehídos o ésteres de los mismos de fórmula (I)



(I)

5 en la que R¹ es C₁-C₆-alquilo y R es H o C₁-C₆-alcoxi,
caracterizado porque
 los 5-fluoro-1-alquil-3-clorodifluorometil-5-fluoro-1H-pirazol-4-carbaldehídos o ésteres de los mismos de fórmula (II)



(II)

- 10 en la que R y R¹ son tal como se ha indicado anteriormente,
 se hacen reaccionar por medio de hidrogenación catalítica.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que R¹ es metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, butilo o pentilo.
3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que R¹ es metilo o etilo.
4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que R¹ es metilo.
- 15 5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la hidrogenación catalítica se realiza en presencia de una base.
6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que la base es carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, fosfato de mono-, di- o trisodio, fosfato de tripotasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, tributilamina, diazabicycloundeceno (DBU), diazabicyclononeno (DBN), piridina, lutidina, 2-, 3- o 4-picolina o diazabicyclooctano (DABCO).
- 20 7. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que la base es trietilamina.