



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0813284-4 B1

(22) Data do Depósito: 16/06/2008

(45) Data de Concessão: 31/10/2017



(54) Título: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DA FÓRMULA (I) E COMPOSTO

(51) Int.Cl.: C07C 251/76; C07D 231/12

(52) CPC: C07C 251/76,C07D 231/12

(30) Prioridade Unionista: 27/06/2007 EP 07012546.3

(73) Titular(es): SYNGENTA PARTICIPATIONS AG. SYNGENTA LIMITED

(72) Inventor(es): MARTIN CHARLES BOWDEN; BRIAN DAVID GOTT; DAVID ANTHONY JACKSON; IACOB GUTSU

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DA FÓRMULA (I) E COMPOSTO"

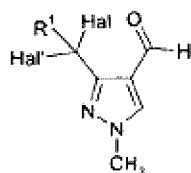
[001] A presente invenção refere-se a novos processos para a produção de ácidos 3-di- e trihalometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldeídos e 3-di- e trihalometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico, os quais são úteis como intermediários na preparação de fungicidas, juntamente com certos novos compostos úteis como intermediários em tais processos.

[002] Ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico e ácido 3-trifluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico são valiosos intermediários na preparação de fungicidas de pirazol carboxanilida, como descrito, por exemplo, em WO 03/070705 e WO 03/074491.

[003] O objetivo da presente invenção é consequentemente fornecer novos processos para a produção de intermediários chave na síntese de ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico e ácido 3-trifluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico os quais tornam-se possíveis preparar os referidos ácidos com elevada regioseletividade (com relação a dois átomos de nitrogênio do anel de pirazol), em altos rendimentos e boa qualidade em um meio economicamente vantajoso e facilmente manuseado.

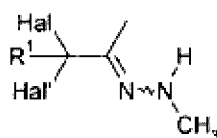
Sumário da Invenção

[004] De acordo com um primeiro aspecto, a invenção refere-se à um processo para a preparação de um composto da fórmula (I)



(I)

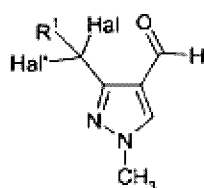
em que Hal e Hal' são independentemente selecionados de Cl e F, e R¹ é selecionado de Cl, F e H, compreendendo reagir um composto da fórmula (II)



(II)

com um reagente de Vilsmeier, em que Hal, Hal' e R¹ são como definidos acima.

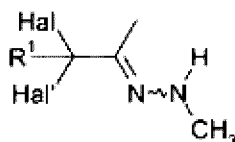
[005] Em uma segunda modalidade, a invenção refere-se à um composto da fórmula (I)



(I)

em que Hal, Hal' e R¹ são como definidos acima.

[006] Em uma terceira modalidade, a invenção refere-se à um composto da fórmula (II)



(II)

10

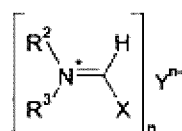
em que Hal, Hal' e R¹ são como definidos acima.

Descrição Detalhada da Invenção

Reagente de Vilsmeier

[007] Como empregado aqui, o termo "reagente de Vilsmeier" refere-se a um composto da fórmula (III)

15



(III)

em que R² e R³ são independentemente selecionados de C₁₋₆ alquila e fenila, X é halogênio, Yⁿ⁻ é um ânion, e n é 1, 2, 3 ou 4.

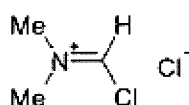
[008] De preferência, R^2 é metila. De preferência, R^3 é metila. Mais de preferência, R^2 e R^3 são ambos metila.

[009] De preferência, X é cloro.

[0010] De preferência, Y^{n-} é selecionado de Cl^- , F^- , Br^- , e SO_4^{2-} .

5 Mais de preferência, Y^{n-} é Cl^- .

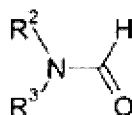
[0011] Em uma modalidade altamente preferida, o reagente de Vilsmeier é N-Clorometileno-N,N-dimetil cloreto de amônio (IV)



(IV)

[0012] Certos reagentes Vilsmeier podem ser adquiridos ou
10 preparados com antecedência, e a invenção considera o uso destes.

[0013] Em uma modalidade altamente preferida, o reagente de Vilsmeier é gerado *in situ*. A geração *in situ* dos reagentes Vilsmeier é adequadamente administrado pela reação de uma formamida da fórmula (V)



(V)

15 em que R^2 e R^3 são como definidos acima, com um agente de ativação.

[0014] Como empregado aqui, o termo "agente de ativação" refere-se a qualquer composto capaz de reagir com um composto da fórmula (V) para fornecer um reagente de Vilsmeier correspondente da fórmula (IV) acima.

20 [0015] Os agentes de ativação preferidos são oxiclreto fosforoso, foscênio, cloreto de tionila, pentaclreto fosforoso e cloreto de oxalila. Oxiclreto fosforoso é o mais preferido.

[0016] Em uma modalidade muito preferida, o reagente de Vilsmeier é gerado *in situ* da reação de formamida de dimetila com oxiclreto

fosforoso.

Condições de reação

[0017] De preferência, a reação do composto (II) com o reagente de Vilsmeier ocorre em um solvente adequado. Alternativamente, a
5 reação pode ser administrada na ausência de um solvente.

[0018] Os solventes preferidos são formamida de dimetila, xileno, tolueno, mesitileno, terc-butil benzeno, clorobenzeno, 1,2-diclorobenzeno e isoexano e combinações destes. Muito preferencialmente, o solvente é formamida de dimetila.

10 [0019] De preferência, o reagente de Vilsmeier está presente em relativo excesso à hidrazona (II). Mais de preferência, o reagente de Vilsmeier está presente em uma quantidade de pelo menos 2 vezes a quantidade de hidrazona (II) em uma base molar. Mais de preferência, o reagente de Vilsmeier está presente em uma quantidade dentre 2 e 10 vezes a quantidade de hidrazona (II) em uma base molar. Mais de preferência, o reagente de Vilsmeier está presente em uma quantidade dentre 3 e 5 vezes a quantidade de hidrazona (II) em uma base molar. Mais de preferência, o reagente de Vilsmeier está presente em uma quantidade de cerca de 4 vezes a quantidade de hidrazona (II) em uma base molar.
15

20 [0020] De preferência, a hidrazona (II) é adicionada ao reagente de Vilsmeier. A hidrazona (II) e o reagente de Vilsmeier estão de preferência na solução. De preferência, o resfriamento é empregado durante a etapa de adição. De preferência, a mistura reacional é mantida a 5-10°C durante a etapa de adição. De preferência, a adição ocorre acima de 1 a 6 horas, mais de preferência durante cerca de 4 horas.
25

[0021] Subsequente à adição da hidrazona (II) para o reagente de Vilsmeier, a reação é permitida continuar. A pessoa versada deve estar ciente que pode ser vantajoso para o controle do curso da reação. As técnicas

cas adequadas são estabelecidas em *Experimental Organic Chemistry standard and microscale* (2ª Edição), L. M. Harwood, C. J. Moody, and J. M. Percy, Blackwell Scientific, 1999, e inclui, por exemplo, cromatografia em camada fina, cromatografia gasosa, e cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC).

[0022] De preferência, a reação é continuada de entre 1 e 48 horas, mais de preferência de 6 a 24 horas, mais de preferência durante cerca de 12 horas.

[0023] De preferência, a reação é administrada sob uma atmosfera inerte. Mais de preferência, a reação é administrada sob uma atmosfera de nitrogênio.

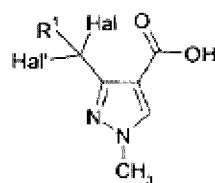
[0024] De preferência, a reação é aquecida. Mais de preferência, a reação é mantida a entre 25 e 150°C. Mais de preferência, a reação é mantida a entre 50 e 125°C. Mais de preferência, a reação é mantida a entre 75 e 85°C.

[0025] A pessoa versada deve estar ciente que a preparação da mistura reacional pode ser necessária ou desejável para isolar o aldeído (I), se o isolamento é pretendido. Os procedimentos de preparação adequados são descritos, por exemplo, em *Experimental Organic Chemistry standard and microscale* (2ª Edição), L. M. Harwood, C. J. Moody, and J. M. Percy, Blackwell Scientific, 1999.

[0026] A pessoa versada deve ainda estar ciente de técnicas de purificação adequado para purificação do aldeído (I). As técnicas adequadas incluem recristalização, destilação, e cromatografia.

25 Oxidação para ácido carboxílico

[0027] Em uma modalidade preferida, o processo da invenção compreende ainda uma etapa de oxidação do aldeído da fórmula (I) para o ácido carboxílico correspondente (VI)



(VI)

ou uma forma de sal deste.

[0028] Muitas condições de reação adequadas existem para a oxidação de aldeídos para ácidos carboxílicos. Os métodos adequados são descritos, por exemplo, em *Advanced Organic Chemistry*, J. March, John Wiley and Sons, 1992, páginas 701-703.

[0029] Os oxidantes adequados incluem permanganato de sódio, permanganato de potássio, ácido crômico, bromo, peróxidos, hipocloritos e oxigênio. De preferência, o oxidante é um peróxido. Mais de preferência, o oxidante é peróxido de hidrogênio.

[0030] De preferência, o oxidante é empregado em relativo excesso para o aldeído (I). Mais de preferência, o oxidante é empregado em uma quantidade de pelo menos 2 vezes a quantidade de aldeído (I) em uma base molar. Mais de preferência, o oxidante é empregado em uma quantidade de entre 5 e 50 vezes a quantidade de aldeído (I) em uma base molar. Mais de preferência, o oxidante é empregado em uma quantidade de entre 10 e 20 vezes a quantidade de aldeído (I) em uma base molar.

[0031] De preferência a reação ocorre na presença da base. As bases preferidas incluem hidróxidos de metais alcalinos-terrosos e álcali e carbonatos. As bases mais preferidas são hidróxido de sódio e hidróxido de potássio. A base muito preferida é hidróxido de sódio.

[0032] Uma combinação muito preferida de oxidante e base é peróxido de hidrogênio e hidróxido de sódio.

[0033] De preferência, a reação de oxidação é realizada em um solvente adequado. A água é um solvente preferido.

[0034] Mais uma vez, a pessoa versada deve estar ciente de técnicas para monitoramento do curso da reação de oxidação a fim de avaliar quando está completa.

[0035] Em uma modalidade da invenção, o aldeído (I) é oxidado diretamente para o ácido carboxílico (VI) sem o isolamento do aldeído (I) em um procedimento de "um pote".

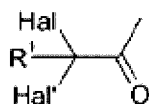
[0036] Em certas modalidades, a oxidação do aldeído (I) pode resultar em uma forma de sal de ácido carboxílico (VI), em vez do ácido livre. Nestas modalidades, uma etapa de tratamento com ácido pode ser empregada para converter a forma de sal para o ácido livre. O ácido clorídrico é preferido.

[0037] A pessoa versada deve estar ciente que a preparação da mistura reacional pode ser necessária ou desejável para isolar o ácido carboxílico (VI). Os procedimentos de preparação adequados são descritos, por exemplo, em *Experimental Organic Chemistry standard and microscale* (2ª Edição), L. M. Harwood, C. J. Moody, and J. M. Percy, Blackwell Scientific, 1999.

[0038] A pessoa versada deve ainda estar ciente de técnicas de purificação adequadas para a purificação do ácido carboxílico (VI). As técnicas adequadas incluem recristalização, destilação, e cromatografia.

Preparação de Hidrazona (II)

[0039] A hidrazona (II) é adequadamente preparada por condensação de cetona (VII)



(VII)

25 com metilidrazina.

[0040] A reação é de preferência realizada em um solvente. Os

solventes preferidos são formamida de dimetila, xileno, tolueno, mesitileno, terc-butil benzeno, clorobenzeno, 1,2-diclorobenzeno e isoexano. Mais de preferência, o solvente é formamida de dimetila.

[0041] De preferência, a metilidrazina é empregada em uma
5 quantidade de 0,5 a 10 equivalentes relativos à quantidade de cetona (VII) em uma base molar. Mais de preferência, a metilidrazina é empregada em uma quantidade de 0,7 a 5 equivalentes relativos à quantidade de cetona (VII) em uma base molar.

[0042] Mais de preferência, a metilidrazina é empregada em
10 uma quantidade de 0,8 a 2 equivalentes relativos à quantidade de cetona (VII) em uma base molar. Mais de preferência, a metilidrazina é empregada em uma quantidade de 0,9 a 1.1 equivalentes relativos à quantidade de cetona (VII) em uma base molar.

[0043] A reação é de preferência realizada na presença de um
15 ácido. Os ácidos preferidos são ácidos orgânicos. Mais preferido são ácido fórmico, ácido acético ou ácido propiônico. Alternativamente, ácidos inorgânicos, incluindo ácido clorídrico ou ácido sulfúrico podem ser empregados.

[0044] As quantidades preferidas de ácidos são 0,05 a 1 equi-
20 valente relativo à quantidade de cetona (VII), mais de preferência de 0,1 a 0,5 equivalente, mais de preferência de cerca de 0,2 equivalente.

[0045] De preferência, a reação é mantida a entre 0 e 150°C. Mais de preferência, a reação é mantida a entre 10 e 30°C. Mais de preferência, a reação é mantida a entre 20 e 25°C.

[0046] Mais uma vez, a pessoa versada deve estar ciente das
25 técnicas para monitoramento do curso da reação de oxidação a fim de avaliar quando está completa. A HPLC é particularmente útil neste contexto.

[0047] O tempo reação de acordo com a invenção é de preferência de cerca de 1 a 48 horas, mais de preferência de 1 a 18 horas.

[0048] A pessoa versada deve estar ciente que a preparação da mistura reacional pode ser necessária ou desejável para isolar a hidrazona (II), se o isolamento é pretendido. Os procedimentos de preparação adequados são descritos, por exemplo, em *Experimental Organic Chemistry standard and microscale* (2ª Edição), L. M. Harwood, C. J. Moody, and J. M. Percy, Blackwell Scientific, 1999.

[0049] A pessoa versada deve ainda estar ciente de técnicas de purificação adequadas para a purificação da hidrazona (II). As técnicas adequadas incluem recristalização, destilação, e cromatografia.

10 [0050] Em uma modalidade muito preferida, a hidrazona (II) é utilizada diretamente na reação subsequente com reagente de Vilsmeier sem isolamento. A hidrazona (II) pode, de qualquer modo, ser isolada de acordo com técnicas conhecidas na técnica se desejada.

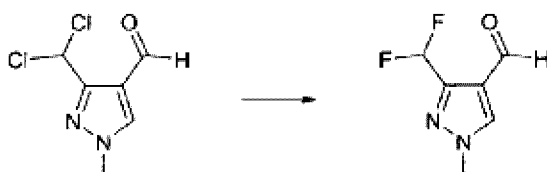
Permuta de halogênio

15 [0051] Em uma modalidade da invenção, a sequência de reação inclui uma etapa de permuta de halogênio.

[0052] O termo "permuta de halogênio", como empregado aqui, refere-se à reação em que os átomos de halogênio de um elemento são permutados para átomos de halogênio de um segundo, diferente elemento.
20 De preferência, os átomos de cloro são permutados para átomos de flúor.

[0053] A permuta de halogênio pode ser administrada em qualquer etapa da sequência de reação adequada.

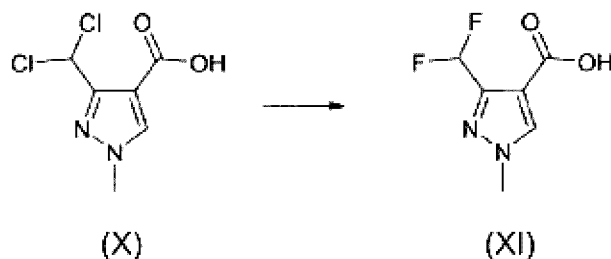
[0054] Em uma modalidade preferida, a permuta de halogênio é efetuada em 3-diclorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldeído (VIII) para fornecer 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldeído (IX).
25



(VIII)

(IX)

[0055] Em uma modalidade alternativa, a permuta de halogênio é efetuada em ácido 3-diclorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (X) ou uma forma de sal deste para fornecer ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (XI).



[0056] A permuta de halogênio pode ser administrada sob uma variedade de condições. De preferência, a permuta de halogênio é administrada na presença de uma fonte de íons F^- . Os reagentes preferidos são AgF, KF, HgF_2 , $Bu_4N^+ HF_2^-$, BrF_3 , $Et_3N \cdot 2HF$, $Et_3N \cdot 3HF$ e HF acrescido de SbF_3 . Um reagente muito altamente preferido é $Et_3N \cdot 3HF$.

[0057] A reação de permuta de halogênio é opcionalmente administrada em um solvente. Alternativamente, e de preferência, a reação é administrada sob condições sem solvente.

[0058] De preferência, a reação é mantida a entre 0 e 250°C. Mais de preferência, a reação é mantida a entre 50 e 200°C. Mais de preferência, a reação é mantida a entre 125 e 175°C. Mais de preferência, a reação é mantida a cerca de 150°C.

[0059] Mais uma vez, a pessoa versada deve estar ciente das técnicas para monitoramento do curso da reação da permuta de halogênio a fim de avaliar quando está completa. A HPLC é particularmente útil neste contexto.

[0060] A pessoa versada deve estar ciente que a preparação da mistura reacional pode ser necessária ou desejável para isolar o produto da reação de permuta de halogênio, se o isolamento é pretendido. Os pro-

cedimentos de preparação adequados são descritos, por exemplo, em *Experimental Organic Chemistry standard and microscale* (2ª Edição), L. M. Harwood, C. J. Moody, and J. M. Percy, Blackwell Scientific, 1999.

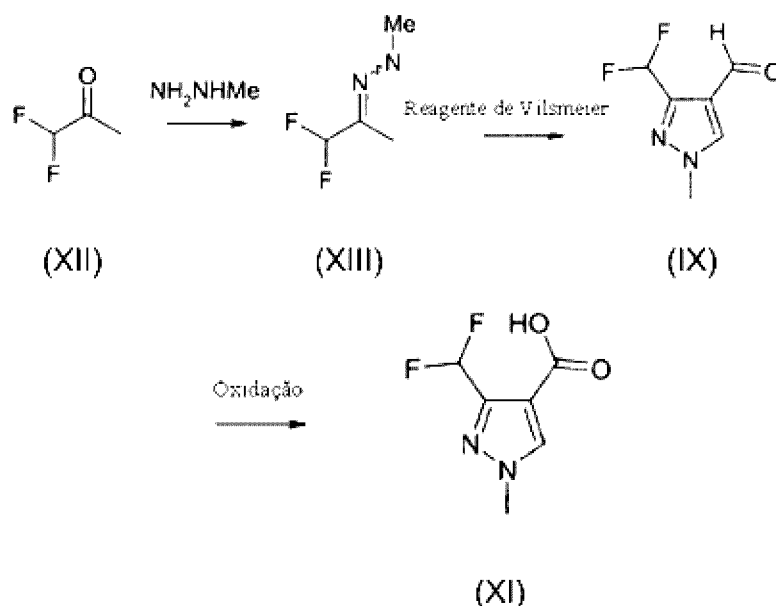
[0061] A pessoa versada deve ainda estar ciente de técnicas de purificação adequado para purificação do produto de reação. As técnicas adequadas incluem recristalização, destilação, e cromatografia.

Modalidades Preferidas

[0062] Em uma modalidade preferida da invenção, R¹ é hidrogênio.

10 [0063] Em uma modalidade preferida da invenção, Hal e Hal' são flúor. De preferência, Hal e Hal¹ são flúor e R¹ é hidrogênio.

[0064] Nesta modalidade, a sequência de reação é mostrada no esquema 1. 1,1-difluoroacetona (XII) reage com metilidrazina para fornecer a hidrazona correspondente (XIII). A reação de (XIII) com o reagente de Vilsmeier fornece 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldeído (IX). A oxidação de (IX) fornece ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (XI) ou uma forma de sal deste.



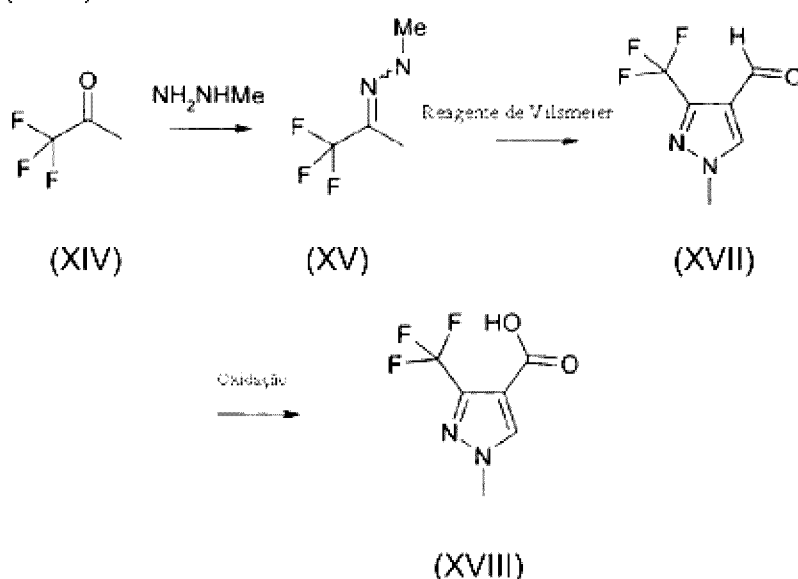
Esquema 1

20

[0065] Em uma modalidade alternativa preferida da invenção,

Hal, Hal' e R¹ são flúor.

[0066] Nesta modalidade, a sequência de reação é mostrada no esquema 2. 1,1,1-trifluoroacetona (XIV) reage com metilidrazina para fornecer a hidrazona correspondente (XV). A reação de (XV) com o reagente de Vilsmeier fornece 3-trifluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldeído (XVII). A oxidação de (XVII) fornece ácido 3-trifluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (XVIII) ou uma forma de sal deste.



10

Esquema 2

[0067] Em uma modalidade alternativa preferida, Hal and Hal' são ambos Cl, e R¹ é hidrogênio.

[0068] Nesta modalidade, a sequência de reação é mostrada no esquema 3. Nesta modalidade, as etapas de permuta de halogênio e oxidação podem ocorrer em qualquer ordem para alcançar o mesmo produto.

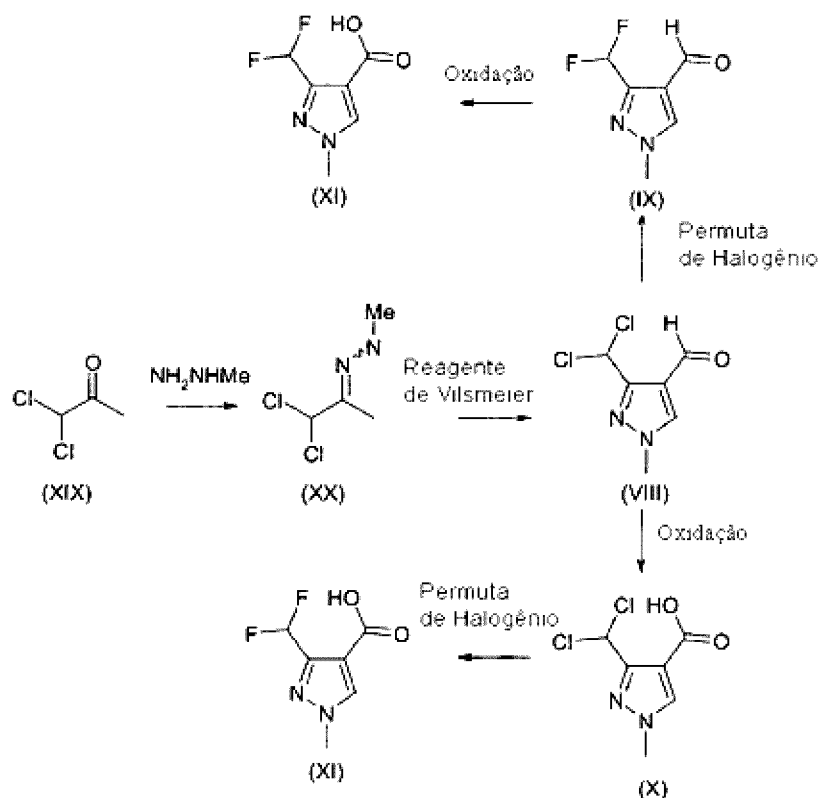
[0069] No esquema 3, 1,1-dicloroacetona (XIX) reage com metilidrazina para fornecer a hidrazona correspondente (XX). A reação de (XX) com o reagente de Vilsmeier fornece 3-diclorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldeído (VIII).

[0070] A oxidação de (VIII) fornece ácido 3-diclorometil-1-metil-1H-pirazol-carboxílico (X) ou uma forma de sal deste. A permuta de halogê-

20

nio fornece ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (XI).

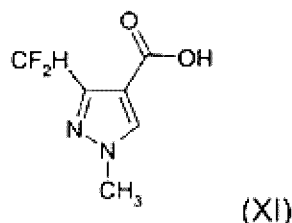
[0071] Alternativamente, a permuta de halogênio de (VIII) 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldeído (IX). A oxidação fornece ácido 3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (XI).



5

Esquema 3

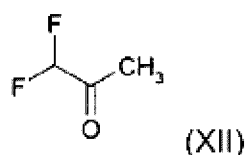
[0072] Em uma modalidade preferida, a presente invenção, por conseguinte, refere-se à um processo para a produção de um composto da fórmula XI



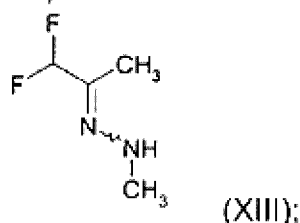
em que compreende

10

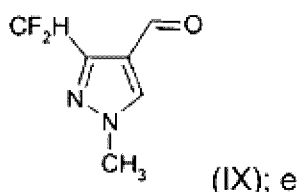
a1) reagir um composto da fórmula XII (1,1-difluoroacetona)



com metilidrazina para formar um composto da fórmula XIII (N-[2,2-difluoro-1-metil-etilideno]-N'-metil-hidrazina)



a2) reagir o composto da fórmula (XIII) com formamida de dimetila e um agente de ativação para fornecer um composto da fórmula (IX) (3-difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldeído)



a3) oxidar o composto da fórmula (IX) com um agente de oxidação na presença de uma base para o composto da fórmula (XI).

Etapa do processo a1):

[0073] A etapa do processo a1 como definida acima é de preferência realizada em uma faixa de temperatura a partir de 0°C a 50°C, mais de preferência de 10°C a 25°C.

[0074] A reação é convenientemente realizada em um solvente inerte. Os solventes inertes preferidos são, formamida de dimetila, xileno, tolueno, mesitileno, terc-butil benzeno, clorobenzeno, 1,2-diclorobenzeno e isoexano; mais de preferência formamida de dimetila.

[0075] Na reação de acordo com a invenção, a metilidrazina pode ser empregada em quantidades equimolares, em quantidades sub-equimolares ou em relativo excesso para compostos da fórmula IV, de preferência a metilidrazina é empregada em quantidades equimolares.

[0076] A reação é de preferência realizada na presença de um

ácido. Os ácidos adequados são ácidos orgânicos, tais como, por exemplo, ácido fórmico, ácido acético ou ácido propiônico; ou ácidos inorgânicos, tais como, por exemplo, ácido clorídrico ou ácido sulfúrico. De preferência, o ácido é ácidos orgânicos mais de preferência, o ácido é ácido acético. Uma
5 quantidade preferida de ácido é de 0,05 a 1 equivalentes relativos aos compostos da fórmula XII, mais de preferência de 0,1 a 0,5 equivalente. O tempo reação de acordo com a invenção é de preferência de 1 a 48 horas, mais de preferência de 1 a 18 horas, ainda mais de preferência de 1 a 5 horas.

[0077] A reação de acordo com a invenção pode ser realizada
10 em pressão reduzida, atmosférica ou elevada. Em uma modalidade da invenção a reação é realizada em pressão atmosférica.

[0078] De preferência, o composto da fórmula XIII não é isolado, porém consumido *in situ* na etapa do processo a2).

Etapa do processo a2):

15 [0079] Os agentes de ativação adequados são, por exemplo, oxiclreto fosforoso, foscênio ou cloreto de tionila; de preferência oxiclreto fosforoso.

[0080] A reação de acordo com a invenção é de preferência realizada em uma faixa de temperatura a partir de 0°C a 130°C, especialmente de
20 75°C a 100°C.

[0081] A reação é convenientemente realizada em um solvente inerte. Os solventes inertes preferidos são os solventes empregados na etapa do processo a1).

[0082] Na reação de acordo com a invenção, o agente de ativação, de preferência oxiclreto fosforoso, é tipicamente empregado em relativo
25 excesso para os compostos da fórmula XIII, de preferência em um excesso de 2 vezes a 6 vezes.

[0083] O tempo reação para a reação de acordo com a inven-

ção é de modo geral de 1 a 48 horas, de preferência de 1 a 24 horas, mais de preferência de 1 a 18 horas.

[0084] A reação de acordo com a invenção pode ser realizada em pressão reduzida, normal ou elevada. Em uma modalidade da invenção a reação é realizada em pressão normal.

Etapa do processo a3):

[0085] Um agente de oxidação adequado para a etapa do processo a3) é, por exemplo, peróxido de hidrogênio.

[0086] As quantidades adequadas do agente de oxidação são, por exemplo, pelo menos 1 equivalente; de preferência, de 10 a 20 equivalentes.

[0087] As bases adequadas são, por exemplo, bases de hidróxido são, por exemplo, hidróxidos alcalino-terroso ou álcali, tais como, NaOH ou KOH, com preferência sendo fornecido para NaOH. As quantidades adequadas de base são, por exemplo, de 1 a 10 equivalentes relativos para compostos da fórmula IX, especialmente de 2 a 5 equivalentes, e muito especialmente de cerca de 4 equivalentes.

[0088] A reação é convenientemente realizada em um solvente inerte. Os solventes inertes adequados são, por exemplo, água; álcoois, tais como metanol, etanol, propanol ou isopropanol; ou solventes apróticos, tais como tetraidrofurano, metil terc-butil éter, dioxano ou tolueno; e misturas destes; a água é especialmente preferida.

[0089] As temperaturas são de modo geral de 0°C a 120°C, com preferência sendo fornecido a uma faixa de 0°C a 100°C e a especial preferência a uma faixa de 20°C a 60°C. Em uma modalidade, as temperaturas estão em uma faixa de 40 a 50°C.

[0090] A reação pode ser realizada em pressão atmosférica ou em pressão elevada.

[0091] O tempo reação para o qual a reação é de modo geral de 1 a 60 horas, de preferência de 1 a 6 horas.

[0092] A primeira modalidade da presente invenção torna-se possível para produzir compostos da fórmula I em um alto rendimento, com um elevado grau de regioseletividade e em baixo custo.

[0093] Os compostos da fórmula II são valiosos intermediários para a preparação de compostos da fórmula I e foram desenvolvidos especificamente para o presente processo de acordo com a invenção. A presente invenção, por conseguinte, refere-se, da mesma forma, aqueles compostos.

[0094] Um outro aspecto da primeira modalidade é um processo para a produção de um composto da fórmula I, o qual compreende

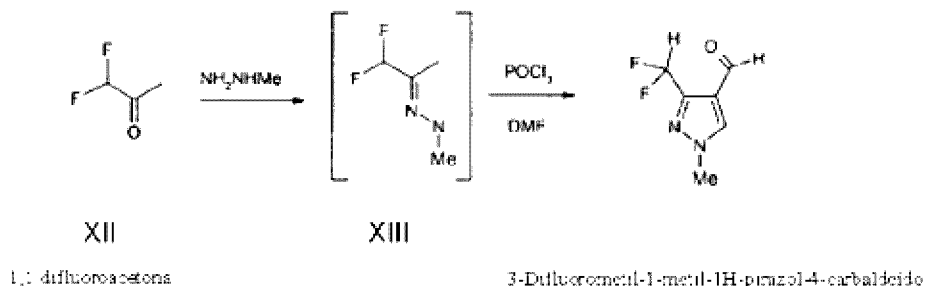
a1) reagir um composto da fórmula VII com a metilhidrazina na presença de um solvente inerte para formar um composto da fórmula II; e

a2) converter esse composto com oxicloreto fosforoso e formamida de dimetila no composto da fórmula I.

[0095] No referido aspecto etapa do processos a1) e a2) são executados como descrito acima.

[0096] Os seguintes exemplos de não limitação ilustram a invenção em mais detalhes. Todas as % de valores resultantes são (peso/ peso)-valores a não ser que de outra forma observado.

Exemplo 1: Preparação de 3-Difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldeído (IX)



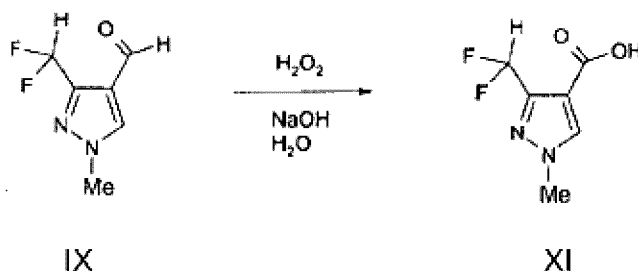
[0097] Um frasco de 500 ml de fundo redondo de 3 gargalos foi equipado com um agitador magnético, termômetro e atmosfera de nitrogê-

nio. 1,1-Difluoroacetona (composto da fórmula XII) (10,0g), dimetilformamida (227g) e ácido acético (1,35g) foram carregados no reator. A metilidrazina (4,83g) foi adicionada à solução agitada e a reação agitada em temperatura ambiente durante a noite. Isto produziu a hidrazona intermediária desejada (composto da fórmula XIII) com consumo >99% do material de partida. A massa de reação foi dividida em duas partes iguais, e uma metade foi processada como descrito abaixo: um segundo frasco de 500 ml de fundo redondo de 3 gargalos foi equipado com um agitador magnético, condensador, termômetro e atmosfera de nitrogênio. A Dimetilformamida (114g) foi carregada no reator e aquecida a 50°C. O oxiclureto fosforoso (66,1g) foi adicionado durante 0,75 hora com agitação a 45-50°C. A reação foi mantida a 50°C durante 1 hora e em seguida resfriada para 10°C. A solução de hidrazona (composto da fórmula XIII) preparada acima foi carregada durante 4 horas, mantendo a temperatura a 5-10°C. A reação foi agitada a 80°C durante a noite e em seguida resfriada para temperatura ambiente. O diclorometano (500 ml) e gelo (330g) foram carregados para um reator encamisado de 3 litros equipado com um agitador mecânico. A massa de reação foi carregado durante 0,5 hora para a mistura de diclorometano/ gelo com agitação. O pH foi ajustado a 9,8 por adição de 20% de solução de hidróxido de sódio (220 ml), resultando na mesma precipitação de sólido. Além disso o diclorometano (300 ml) e a água (750 ml) foram carregados e a mistura filtrada. A camada de diclorometano foi lavada com água, e a camada aquosa extraída com diclorometano. As camadas de diclorometano combinadas com água, seca (MgSO₄) e concentrada *in vacuo* [65% da produção do produto desejado (composto da fórmula IX) - HPLC quantitativo]. A remoção de DMF (70°C, 3-5 milibar) em um aparelho de destilação Kugelrohr produziu o produto desejado (composto da fórmula IX) como um óleo marrom escuro [53% da produção do produto desejado - HPLC quantitativo].

MS: 42, 51, 69, 77, 83, 112, 131, 141, 159, 160 (M⁺)

1H RMN (CDCl₃): 4,00 (s, 3H, NCH₃), 6,88 (t, 1H, CHF₂), 7,75 (s, 1H, ArH), 10,0 (s, 1H, CHO)

Exemplo 2: Preparação de ácido 3-Difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (XI)

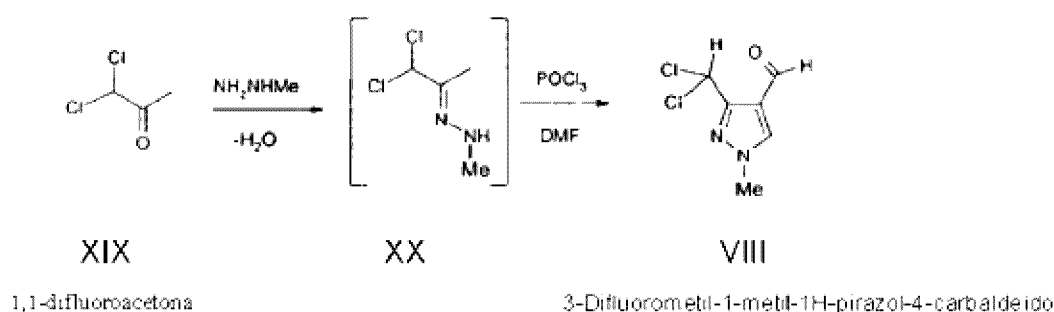


[0098] Um frasco de 250 ml de fundo redondo de 3 gargalos foi equipado com um agitador magnético e termômetro. A água (130g), o produto do exemplo 1 (composto da fórmula IX) (6.50g) e o hidróxido de sódio aquoso (8,17g) foram carregados no reator, e a solução resultante aquecida a 40-45°C. Uma solução peróxido de hidrogênio a 35% (39g) foi adicionada durante 1 hora, e a mistura em seguida agitada a 40-45°C durante 0,5 hora [83% da produção do produto desejado (composto da fórmula XI) - HPLC quantitativo]. O pH da massa de reação foi ajustada a 2,5 por adição de 36% da solução de ácido clorídrico aquoso. O precipitado resultante foi isolado por filtração e lavado com água. A secagem (60°C, 10 milibar) produziu o produto desejado (XI) como amarelo pálido, pó de fluxo livre [69% da produção do produto desejado - HPLC quantitativo].

MS: 42, 51, 69, 80, 88, 100, 108, 128, 137, 159, 176 (M⁺)

1H RMN (d₆-acetona): 3,98 (s, 3H, NCH₃), 7,21 (t, 1H, CHF₂), 8,25 (s, 1H, ArH), 11,2 (amplo s, 1H, CO₂H)

Exemplo 3: Preparação de 3-Diclorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldeído (VIII):



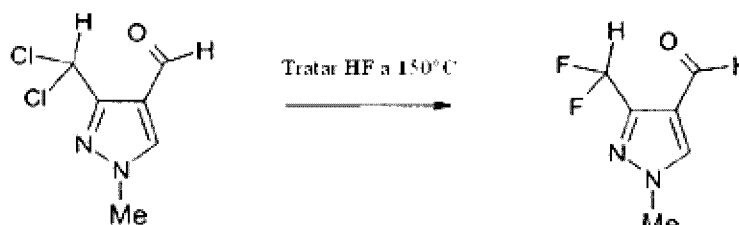
[0099] Um frasco de fundo redondo de 50 ml foi equipado com um agitador magnético, termômetro e atmosfera de nitrogênio. A dimetilformamida (30 ml) e 1,1-dicloroacetona (XIX) (3,05g) foram carregados no reator. A metilhidrazina (1,25g) foi adicionada lentamente à solução agitada, mantendo a mistura abaixo de 25°C. A reação foi agitada em temperatura ambiente durante 0,75 hora para fornecer a hidrazona intermediário desejada (XX). Um frasco de fundo redondo de 150 ml foi equipado com um agitador magnético, condensador, termômetro e atmosfera de nitrogênio. A dimetilformamida (60 ml) foi carregada no reator e aquecida a 50°C. O oxicloreto fosforoso (15,0g) foi adicionado através de bomba de seringa. A reação foi agitada a 50°C durante 1 hora e em seguida resfriada a 10°C. A solução de hidrazona (composto da fórmula XX) preparada como descrito acima foi carregada imediatamente, mantendo a temperatura a 5-10°C. A reação foi agitada a 80°C durante 5 horas e em seguida resfriada a temperatura ambiente.

15 A massa de reação foi dividida em duas partes iguais. O diclorometano (100 ml), a água (100 ml) e a solução de bicarbonato de sódio aquosa a 10% (150 ml) foram carregados em um vaso de vidro. A primeira metade da massa de reação foi adicionada e o pH ajustado a 7-8 com além disso solução de bicarbonato de sódio. Este procedimento foi repetido com a segunda metade da massa de reação. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água (2 x 100 ml), seca (MgSO₄) e concentradas *in vacuo*. O composto da fórmula VIII foi analisado por MS e RMN.

MS: 42, 50, 85, 94, 122, 157, 192 (M⁺)

$^1\text{H RMN (D7-DMF)}$: 3,97 (s, 3H, NCH_3), 7,20 (s, 1H, CHCl_2), 8,05 (s, 1H, ArH), 10,03 (s, 1H, CHO)

Exemplo 4: Preparação de 3-Difluorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldeído (IX)



5

VIII

IX

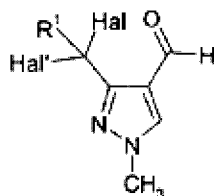
[00100] 3-Diclorometil-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldeído (1,94g, composto da fórmula VIII) foi carregado em um reator de pressão de 100 ml Monel seguido por 20,1 g de tris(flúoreto de hidrogênio)-trietilamida por seringa. O sistema foi selado e agitado embora aquecendo os conteúdos a 10 150°C. Após obter a temperatura alvo, a massa de reação foi mantida na temperatura durante 2 horas. A massa de reação foi em seguida permitida repousar durante a noite e refrescar antes de ser extinguida. A extinção foi efetuada por abafar os conteúdos do reator (líquido negro) na água (50 ml). A massa de reação extinguida foi em seguida extraída com metil-t-butil éter 15 (2 x 25 ml). Após a separação as fases orgânicas foram lavadas com salmoura e a camada orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob vácuo para fornecer o composto da fórmula IX na forma de um óleo marrom/ vermelho (0,38g); produção ~40%. O produto foi analisado por GC e GCMS.

20

GCMS : 42, 51, 69, 77, 83, 112, 131, 141, 159, 160 (M^+)

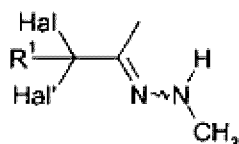
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto da fórmula (I)



(I)

em que Hal e Hal' são independentemente selecionados de Cl e F, e R¹ é H, CARACTERIZADO por reagir um composto da fórmula (II) com um reagente de Vilsmeier



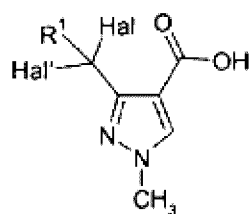
(II)

em que Hal, Hal' e R¹ são como definidos acima.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO por Hal e Hal' serem F.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO por Hal e Hal' serem Cl.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, CARACTERIZADO pela etapa adicional de oxidação do composto da fórmula (I) para fornecer um ácido carboxílico da fórmula (VI)



(VI)

em que Hal, Hal' e R¹ são como definidos na reivindicação 1 ou uma forma de sal deste.

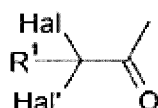
5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, CARACTERIZADO por o oxidante ser peróxido de hidrogênio.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, CARACTERIZADO por a oxidação ser administrada na presença de base.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 3, CARACTERIZADO pela etapa de permuta de halogênio para converter Hal e Hal' de Cl para F.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, CARACTERIZADO por o reagente de Vilsmeier ser gerado *in situ* a partir de POCl₃ e dimetilformamida.

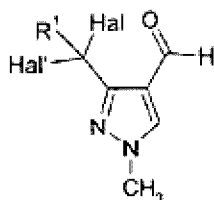
9. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, CARACTERIZADO por o composto da fórmula (II) ser gerado pela reação de uma cetona da fórmula (VII)



(VII)

em que Hal, Hal' e R¹ são como definidos na reivindicação 1, com metilidrazina.

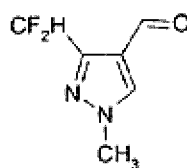
10. Composto CARACTERIZADO por ser da fórmula (I)



(I)

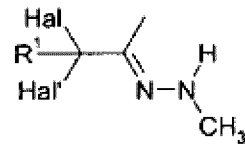
em que Hal, Hal' e R¹ são como definidos na reivindicação 1.

11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, CARACTERIZADO por ser da fórmula IX



(IX).

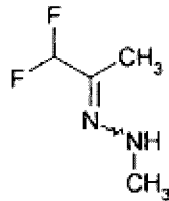
12. Composto CARACTERIZADO por ser da fórmula (II)



(II)

em que Hal, Hal' e R¹ são como definidos na reivindicação 1.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 12, CARACTERIZADO por ser da fórmula XIII



(XIII).