

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
6 décembre 2012 (06.12.2012)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/163896 A1

- (51) Classification internationale des brevets :
C07D 231/14 (2006.01)
- (21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2012/060004
- (22) Date de dépôt international :
29 mai 2012 (29.05.2012)
- (25) Langue de dépôt : français
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité :
1154836 1 juin 2011 (01.06.2011) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **RHODIA OPERATIONS** [FR/FR]; 40 rue de la Haie-Coq, F-93306 Aubervilliers (FR).
- (72) Inventeur; et
- (75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : **BUISINE, Olivier** [FR/FR]; 73 route de Vourles, F-69230 Saint-Genis-Laval (FR).
- (74) Mandataire : **BLANCHARD, Isabelle**; RHODIA OPERATIONS, Direction de la Propriété Industrielle, CRTL, BP62, 85 rue des Frères Perret, F-69192 Saint-Fons (FR).
- (81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publiée :
— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))



WO 2012/163896 A1

(54) Title : METHOD FOR THE PREPARATION OF A FLUORO-METHYLPYRAZOLE COMPOUND IN CARBOXYLIC ACID OR DERIVATIVE FORM

(54) Titre : PROCÉDE DE PREPARATION D'UN COMPOSE FLUOROMETHYLPYRAZOLE SOUS FORME ACIDE CARBOXYLIQUE OU DERIVEE

(57) Abstract : The invention relates to a method for the preparation of a fluoro-methylpyrazole compound in the carboxylic acid form or derivative forms thereof, comprising the reaction, in an aqueous medium or anhydrous medium, of a salt providing a fluoride anion and a halogeno-methylpyrazole compound containing at least one halogen atom different from the fluorine atom.

(57) Abrégé : On décrit un procédé de préparation d'un composé fluorométhylpyrazole sous sa forme acide carboxylique ou ses formes dérivées comprenant la réaction en milieu aqueux ou en milieu anhydre d'un sel apportant un anion fluorure et d'un composé halogénométhylpyrazole contenant au moins un atome d'halogène différent de l'atome de fluor.

PROCEDE DE PREPARATION D'UN COMPOSE
FLUOROMETHYLPYRAZOLE SOUS FORME ACIDE CARBOXYLIQUE OU
DERIVEE

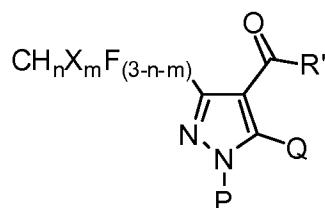
5

La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un composé fluorométhylpyrazole dont le cycle pyrazole est substitué en position 4 par une fonction acide carboxylique ou une fonction dérivée dudit acide. Plus précisément, l'invention concerne un procédé de préparation desdits
10 composés selon une réaction d'échange d'atomes d'halogène.

La fabrication de composés de type difluorométhylpyrazole par action de la méthyl-hydrazine sur un dérivé de type 2 éthoxyéthylène-4,4-difluoro-3-oxobutyrate d'éthyle a déjà été décrite dans le brevet US 5.093.347. La
15 fluoration directe du 3-dichlorométhyl-1-méthyl-4-pyrazolecarboxylate d'éthyle par le complexe HF-Et₃N sous irradiation de micro ondes a aussi été décrite dans Tetrahedron Letters (2009), 50(26), 3665-3668. La production de ces composés de type fluorométhylpyrazole selon les méthodes connues présente en particulier l'inconvénient de nécessiter des conditions qui ne sont pas
20 adaptées pour une mise en œuvre dans un environnement industriel.

Les composés fluorométhylpyrazole dont le cycle pyrazole est substitué en position 4 par une fonction acide carboxylique ou une fonction dérivée dudit acide présentent un grand intérêt dans des applications pharmaceutiques et
25 agrochimiques. Aussi pour palier les inconvénients précités et faciliter la production de cette classe de composés fluorométhylpyrazole, la présente invention propose la mise en œuvre d'un procédé alternatif innovant.

L'objet de la présente invention est un procédé de préparation d'un composé
30 fluorométhylpyrazole de formule (I)



(I)

dans laquelle :

R' représente un groupe hydroxyle OH, un groupe OR où R est choisi parmi un fragment alkyle et un fragment cycloalkyle, un groupe OMe où Me est un cation métallique, un groupe amide ou un atome d'halogène Z,

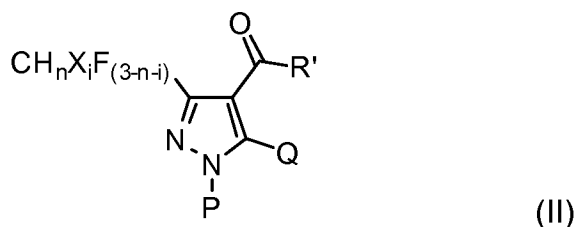
5 Q représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe hydroxyle OH,

P représente un groupe alkyle ou un groupe aryle,

X représente un atome de chlore et/ou de brome

avec $0 \leq n < 3$ et $0 \leq m < 3$ avec $n + m < 3$, n et m étant des nombres entiers,

10 ledit procédé comprenant la réaction, en milieu anhydre en présence d'un solvant aprotique polaire choisi parmi le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, le sulfolane, le diméthylimidazolidinone, le formamide et les liquides ionique, d'au moins un sel apportant au moins un anion fluorure et d'au moins un composé halogénométhylpyrazole de formule (II) contenant
15 au moins un atome d'halogène X choisi parmi le chlore, le brome et le mélange de chlore et de brome



20 où R', Q, P et X ont la même définition que celle donnée pour la formule (I), avec $0 \leq n < 3$ et $1 \leq i \leq 3$ avec $0 < n + i \leq 3$ et i est strictement supérieur à m.

25 Conformément au procédé selon l'invention, on soumet le composé halogénométhylpyrazole de formule (II) contenant au moins un atome d'halogène X différent de l'atome de fluor, à une réaction d'échange entre le(s)dit(s) atome(s) d'halogène X et le fluor introduit par un anion fluorure. Selon l'invention, ledit atome d'halogène X est choisi parmi le chlore, le brome et le mélange de chlore et de brome.

30

Le composé halogénométhylpyrazole de formule (II), employé comme réactif dans le procédé de préparation selon l'invention, peut se présenter sous forme acide tel que le radical R' présent dans la fonction COR' portée par l'hétérocycle en position 4 est un groupe hydroxyle (R' = OH).

Le composé halogénométhylpyrazole de formule (II), employé comme réactif dans le procédé de préparation selon l'invention, peut se présenter sous forme estérifiée telle que le radical R', présent dans la fonction COR' portée par l'hétérocycle en position 4, est un groupe OR dans lequel R est choisi parmi un fragment alkyle et un fragment cycloalkyle. Sous forme estérifiée, l'atome d'hydrogène présent dans la forme acide du composé de formule (II) est remplacé par un fragment alkyle ou un fragment cycloalkyle. Dans le cadre de l'invention, on entend par « alkyle », une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 1 à 15 atomes de carbone et de préférence de 1 ou 2 à 10 atomes de carbone. De manière préférée, ledit fragment alkyle R est choisi parmi le méthyle, l'éthyle, le propyle, l'isopropyle, le butyle, l'isobutyle et le t-butyle. De manière plus préférée, ledit fragment alkyle R est choisi parmi le méthyle, l'éthyle, le propyle et le butyle et de manière encore plus préférée, ledit fragment alkyle R est choisi parmi le méthyle et l'éthyle. Par cycloalkyle, on entend un groupe hydrocarboné cyclique, préférentiellement monocyclique, comprenant de 3 à 8 atomes de carbone. Ledit fragment cycloalkyle R est avantageusement le cyclopentyle ou le cyclohexyle, très avantageusement le cyclohexyle. Conformément à l'invention, un ou plusieurs atomes d'hydrogène présent(s) dans le fragment R choisi parmi ledit fragment alkyle et ledit fragment cycloalkyle tel que défini ci-dessus peu(ven)t être remplacé(s) par un substituant (par exemple un halogène, notamment un atome de fluor), dans la mesure où il n'interfère pas avec l'obtention du composé désiré de formule (I). Selon ce mode de réalisation, le fragment R peut représenter un groupe alkyle fluoré ou perfluoré comprenant de 1 à 10 atomes de carbone et de 1 à 21 atomes de fluor, de préférence, de 3 à 21 atomes de fluor.

Le composé halogénométhylpyrazole de formule (II), employé comme réactif dans le procédé de préparation selon l'invention, peut encore se présenter sous forme salifiée telle que le radical R' présent dans la fonction COR' portée par l'hétérocycle en position 4, est un groupe OMe où Me est un cation métallique. Sous forme salifiée, l'atome d'hydrogène présent dans la forme acide du composé de formule (II) est remplacé par un cation métallique. Ledit cation métallique est de préférence un cation d'un métal mono- ou bivalent. On peut citer plus particulièrement un cation métallique alcalin ou alcalino-terreux. Comme exemples plus spécifiques de sels, on peut mentionner les cations métalliques alcalins, de préférence le lithium, le sodium, le potassium ou le césium ; les cations métalliques alcalino-terreux, de préférence le

magnésium, le calcium, le baryum. Dans la liste précitée, les cations métalliques préférés sont les cations sodium ou potassium.

5 Le composé halogénométhylpyrazole de formule (II), employé comme réactif dans le procédé de préparation selon l'invention, peut encore se présenter sous forme amide telle que le radical R' présent dans la fonction COR' portée par l'hétérocycle en position 4 est préférentiellement un groupe -NH₂, -NHR₁ ou -NR₁R₁' où R₁ et R₁' sont des fragments alkyles ayant la même signification que celle donnée pour le fragment R décrit ci-dessus pour la
10 forme estérifiée du composé halogénométhylpyrazole de formule (II). De manière préférée, R₁ et R₁' sont choisis parmi le méthyle, l'éthyle, le propyle et le butyle.

15 Le composé halogénométhylpyrazole de formule (II), employé comme réactif dans le procédé de préparation selon l'invention, peut encore se présenter sous une forme telle que le radical R' présent dans la fonction COR' portée par l'hétérocycle en position 4 est constitué d'un atome d'halogène Z choisi parmi le chlore, le brome et le fluor. Selon l'invention, la présence dudit atome d'halogène Z n'interfère en rien avec l'obtention du composé de
20 formule (I) désiré.

Le composé halogénométhylpyrazole de formule (II), employé comme réactif dans le procédé de préparation selon l'invention, présente un substituant Q en position 5 sur l'hétérocycle. Ledit substituant Q représente un atome
25 d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe hydroxyle OH. De manière préférée, ledit substituant Q est un atome d'hydrogène, un atome de fluor ou un groupe hydroxyle OH.

30 Le composé halogénométhylpyrazole de formule (II), employé comme réactif dans le procédé de préparation selon l'invention, présente un substituant P en liaison avec l'atome d'azote en position 1 sur l'hétérocycle. Ledit substituant P représente un groupe alkyle ou un groupe aryle. Lorsque P est un groupe alkyle, P est une chaîne hydrocarbonée ayant de préférence de 1 à 10 atomes de carbone, de manière plus préférée de 1 à 5 atomes de
35 carbone. Plus particulièrement, P est un groupe méthyle ou un groupe éthyle. Lorsque P est un groupe aryle, P est préférentiellement un groupe phényle -C₆H₅.

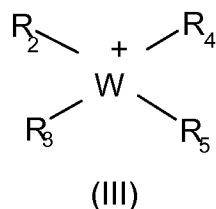
- Selon le procédé de l'invention, le ou les atome(s) d'halogène X présent(s) dans le composé de formule (II) est(sont) soit un ou plusieurs atomes de chlore, soit un ou plusieurs atomes de brome soit encore un mélange d'atomes de chlore et de brome. De manière préférée, tous les atomes
- 5 d'halogène X sont des atomes de chlore. Le composé de formule (II) comporte de 1 à 3 atomes d'halogène ($i = 1, 2$ ou 3). De manière avantageuse, le composé de formule (II) est choisi tel que $i = 2$ et $n = 1$ ou $i = 3$ et $n = 0$.
- 10 Selon le procédé de l'invention, le substituant $\text{CH}_n\text{X}_i\text{F}_{(3-n-i)}$ placé en position 3 sur l'hétérocycle comporte jusqu'à 2 atomes d'hydrogène ($n = 0, 1$ ou 2) ainsi que jusqu'à 2 atomes de fluor de sorte que $n+i$ est strictement positif. De manière avantageuse, lorsque $i = 2$ et $n = 1$ ou $i = 3$ et $n = 0$, ledit substituant $\text{CH}_n\text{X}_i\text{F}_{(3-n-i)}$ est dépourvu de la présence de fluor.
- 15 De manière plus préférée, le composé halogénométhylpyrazole de formule (II) est tel qu'il est choisi parmi les composés pour lesquels
- $\text{R}' = \text{OH}$; $\text{Q} = \text{H}$; $\text{P} = \text{CH}_3$; $\text{X} = \text{Cl}$; $n = 1$; $i = 2$.
 $\text{R}' = \text{OH}$; $\text{Q} = \text{H}$; $\text{P} = \text{CH}_3$; $\text{X} = \text{Cl}$; $n = 0$; $i = 3$.
- 20 $\text{R}' = \text{OC}_2\text{H}_5$ ou $\text{R}' = \text{OCH}_3$; $\text{Q} = \text{H}$; $\text{P} = \text{CH}_3$; $\text{X} = \text{Cl}$; $n = 1$; $i = 2$.
 $\text{R}' = \text{OC}_2\text{H}_5$ ou $\text{R}' = \text{OCH}_3$; $\text{Q} = \text{H}$; $\text{P} = \text{CH}_3$; $\text{X} = \text{Cl}$; $n = 0$; $i = 3$.
 $\text{R}' = \text{OMe}$ avec $\text{Me} = \text{Na}$ ou K ; $\text{Q} = \text{H}$; $\text{P} = \text{CH}_3$; $\text{X} = \text{Cl}$; $n = 1$; $i = 2$.
 $\text{R}' = \text{OMe}$ avec $\text{Me} = \text{Na}$ ou K ; $\text{Q} = \text{H}$; $\text{P} = \text{CH}_3$; $\text{X} = \text{Cl}$; $n = 0$; $i = 3$.
- 25 Conformément au procédé selon l'invention, ledit composé halogénométhylpyrazole de formule (II) réagit avec au moins un sel apportant un anion fluorure de sorte qu'une réaction d'échange entre le(s) atome(s) de chlore et/ou de brome ($\text{X} = \text{Cl}$ et/ou Br) présent(s) dans le composé de formule (II) et le(s) atome(s) de fluor introduit(s) par ledit anion
- 30 fluorure s'établisse pour conduire à la production du composé fluorométhylpyrazole de formule (I). Selon le procédé de l'invention, le(s) atome(s) de chlore et/ou de brome, préférentiellement le(s) atome(s) de chlore, présent(s) dans le composé de formule (II) est(sont) échangé(s) par au moins un atome de fluor de sorte que le composé fluorométhylpyrazole
- 35 de formule (I) recherché contient davantage d'atomes de fluor que le composé de formule (II) ($i > m$).

La nature dudit sel apportant au moins ledit anion fluorure peut être de nature variée. De manière avantageuse, ledit sel est choisi parmi les fluorures métalliques, les fluorures d'onium et leurs mélanges.

- 5 Lesdits fluorures métalliques, avantageusement employés comme sels apportant des anions fluorures dans le procédé selon l'invention, sont préférentiellement des fluorures dans lesquels les cations métalliques appartiennent aux groupes IA, IIA et IIB de la classification périodique des éléments. A titre d'exemples de cations convenant pour la mise en œuvre du
- 10 procédé de l'invention, on peut citer plus particulièrement parmi les cations du groupe IA, le lithium, le sodium, le potassium et le césium, parmi les cations du groupe IIA, le magnésium et le calcium, et parmi les cations du groupe IIB, le zinc. Parmi les sels précités, on choisit de préférence le fluorure de potassium et le fluorure de sodium.
- 15 L'invention n'exclut pas la mise en œuvre de sels doubles tels que les fluorures doubles d'aluminium et de sodium ou potassium et les fluosilicates de sodium ou potassium.

20 Lesdits fluorures d'onium, avantageusement employés comme sels apportant des anions fluorures dans le procédé selon l'invention, sont préférentiellement choisis parmi les fluorures d'ammonium, les fluorures de phosphonium, les fluorures d'imidazolium et les fluorures de pyridinium, pris seul ou en mélange.

25 Les fluorures d'ammonium et les fluorures de phosphonium sont des sels dont le cation répond en particulier à la formule (III) suivante :



dans laquelle :

- 30 - W représente N ou P,
 - R₂, R₃, R₄, et R₅, identiques ou différents représentent :
 . un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant 1 à 16 atomes de carbone et éventuellement substitué par un ou plusieurs hétéroatomes ou groupements phényle, hydroxyle, halogène, nitro,
- 35 alkoxy ou alkoxy-carbonyle, les groupements alkoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone ;

- . un groupe alcényle, linéaire ou ramifié, ayant 2 à 12 atomes de carbone ;
- . un groupe aryle ayant 6 à 10 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs hétéroatomes ou groupements alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy, alkoxy-carbonyle, le groupe alkoxy ayant 1 à 4 atomes de carbone, ou halogène.

5

Les fluorures d'ammonium et les fluorures de phosphonium, préférentiellement employés pour la mise en œuvre du procédé selon l'invention, présentent un cation qui répond à la formule (III) dans laquelle W est un atome d'azote ou de phosphore et R₂, R₃, R₄ et R₅, identiques ou différents, sont choisis parmi un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, ayant 1 à 4 atomes de carbone et un groupe benzyle.

10

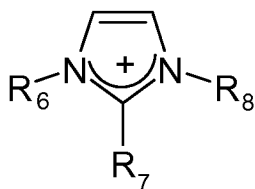
A titre d'exemples plus spécifiques, on peut citer les fluorures de tétrabutylammonium, de méthyltri(n-butyl)ammonium, de N-méthyl-N,N,N-trioctylammonium, de triméthylphénylphosphonium, de tétrabutylphosphonium, de méthyltri(n-butyl)phosphonium, de méthyltri(isobutyl)phosphonium, de diisobutyl-n-octylméthylphosphonium. On choisit préférentiellement le fluorure de tétrabutylammonium (R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = butyle et W = N) et le fluorure de tétrabutylphosphonium (R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = butyle et W = P).

15

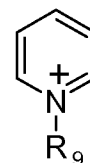
20

Les fluorures d'imidazolium et les fluorures de pyridinium sont des sels apportant des anions fluorure et dont le cation répond respectivement à la formule (IV) ou la formule (V) ci-dessous :

25



(IV)



(V)

dans lesquelles :

30

- le groupe R₆ représente un groupe alkyle ayant de 1 à 20 atomes de carbone,
- le groupe R₇ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone,
- le groupe R₈ représente un groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de

35

carbone,

- le groupe R₉ représente un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone.

Parmi les cations répondant aux formules (IV) et (V), les cations 1-alkyl-2,3-diméthylimidazolium (R₆ = alkyle en C₁-C₂₀, R₇ = R₈ = méthyle), 1-alkyl-3-méthylimidazolium (R₆ = alkyle en C₁-C₂₀, R₇ = H, R₈ = méthyle) et 1-alkylpyridinium (R₉ = alkyle en C₁-C₆) sont préférés.

Comme exemples plus spécifiques de fluorures d'imidazolium, on peut citer les fluorures de 1-alkyl-2,3-diméthylimidazolium tels que le fluorure de 1-éthyl-2,3-diméthylimidazolium, de 1-butyl-2,3-diméthylimidazolium, de 1-hexyl-2,3-diméthylimidazolium ; le tétrafluoroborate de 1-butyl-2,3-diméthylimidazolium, de 1-hexyl-2,3-diméthylimidazolium ; les fluorures de 1-alkyl-3-méthylimidazolium tels que le fluorure de 1-éthyl-3-méthylimidazolium, de 1-hexyl-3-méthylimidazolium, de 1-octyl-3-méthylimidazolium, de 1-décyl-3-méthylimidazolium, de 1-dodécyl-3-méthylimidazolium, de 1-tétradécyl-3-méthylimidazolium, de 1-hexadécyl-3-méthylimidazolium, de 1-octadécyl-3-méthylimidazolium ; l'hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium, de 1-hexyl-3-méthylimidazolium, de 1-octyl-3-méthylimidazolium ; le tétrafluoroborate de 1-butyl-3-méthylimidazolium, de 1-hexyl-3-méthylimidazolium. Les fluorures d'imidazolium préférés sont l'hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium, le tétrafluoroborate de 1-butyl-3-méthylimidazolium. Comme exemples plus spécifiques de fluorures de pyridinium, on peut citer les sels de 1-alkylpyridinium tels que le fluorure de 1-éthylpyridinium, de 1-butylpyridinium, de 1-hexylpyridinium ; l'hexafluorophosphate de 1-butylpyridinium, de 1-hexylpyridinium ; le tétrafluoroborate de 1-butylpyridinium, de 1-hexylpyridinium.

L'invention n'exclut pas de mettre en œuvre les précurseurs halogénés desdits fluorures d'ionium, chlorure ou bromure, les fluorures correspondant pouvant être formés in situ, par réaction avec un fluorure métallique tel que précédemment défini, de préférence le fluorure de potassium.

Le procédé selon l'invention est avantageusement mis en œuvre en utilisant un mélange des différents sels définis ci-dessus apportant un anion fluorure. En particulier, il est avantageux d'utiliser un mélange d'un fluorure métallique, tel que le fluorure de potassium, et d'un fluorure d'onium tel que précédemment défini. Dans ce cas, la quantité de fluorure d'onium peut représenter de 1 à 10 % en moles, exprimé par rapport au composé halogénométhylpyrazole de formule (II).

Conformément au procédé selon l'invention, la réaction d'au moins dudit sel apportant un anion fluorure et d'au moins dudit composé halogénométhylpyrazole de formule (II) contenant au moins un atome d'halogène X choisi parmi le chlore, le brome et le mélange de chlore et de brome est mise en œuvre en milieu anhydre.

La réaction entre ledit sel apportant au moins un anion fluorure et ledit composé de formule (II), dite réaction d'échange, est réalisée en présence d'un solvant aprotique polaire lequel est choisi parmi le DMF (diméthylformamide), le DMSO (diméthylsulfoxyde), le sulfolane, le DMI (diméthylimidazolidinone), le formamide. Les liquides ioniques sont également avantageux pour être utilisés en tant que solvant aprotiques polaires. Ledit solvant aprotique polaire contient une teneur en eau inférieure à 1% poids, préférentiellement inférieure à 1000 ppm. Il est très avantageusement dépourvu d'eau.

Conformément au procédé selon l'invention, la quantité de composé halogénométhylpyrazole de formule (II) engagé dans le milieu réactionnel anhydre comprenant ledit sel et ledit composé de formule (II) est telle que la concentration massique dudit composé halogénométhylpyrazole est comprise entre 1 et 50% poids, de préférence entre 20 et 40 % poids, par rapport au poids total dudit solvant aprotique polaire.

Les réactifs employés, à savoir au moins ledit sel apportant au moins un anion fluorure et au moins ledit composé halogénométhylpyrazole de formule (II), sont utilisés dans une proportion telle que 1 à 20 équivalents molaires d'anions fluorure est(sont) mis en œuvre par atome d'halogène X, de préférence 1 à 2 équivalents molaires.

Conformément au procédé de l'invention, la réaction entre ledit sel apportant au moins un anion fluorure et ledit composé de formule (II), dite réaction d'échange, est mise en œuvre à une température comprise entre 150 et 400°C, de préférence entre 200°C et 400°C, de manière encore plus préférée entre 250 et 300°C.

Ladite réaction d'échange est conduite sous pression atmosphérique ou sous pression autogène des réactifs, préférentiellement sous pression autogène des réactifs.

La réaction d'échange est généralement mise en œuvre de préférence, sous atmosphère contrôlée de gaz inertes. On peut établir une atmosphère de gaz rares, de préférence l'argon mais il est plus économique de faire appel à l'azote.

Les réactifs peuvent être introduits dans n'importe quel ordre selon différentes variantes mais certaines sont préférées. En particulier, un mode de réalisation préféré consiste à introduire le composé halogénométhylpyrazole de formule (II), pur ou présent en solution dans ledit solvant aprotique polaire, sur une suspension d'au moins un sel apportant au moins ledit anion fluorure dans ledit solvant, ladite suspension ayant été préalablement chauffée à la température choisie entre 150 et 400°C. Le chauffage du mélange réactionnel est maintenu pendant une durée variant entre 2 et 20 heures, préférentiellement entre 2 et 10 heures.

Après maintien du milieu réactionnel, à la température choisie, on obtient en fin de réaction, le composé fluorométhylpyrazole de formule (I), préférentiellement sous forme acide, estérifiée ou salifiée selon la forme employée du composé de formule (II). Ledit composé fluorométhylpyrazole de formule (I) comporte un nombre d'atome de fluor, présent dans le fragment $\text{CH}_n\text{X}_m\text{F}_{(3-n-m)}$, supérieur à celui présent dans le fragment $\text{CH}_n\text{X}_i\text{F}_{(3-n-i)}$ porté par le composé halogénométhylpyrazole de formule (II).

Le composé de formule (I) est récupéré, à partir du mélange réactionnel, selon toutes les techniques classiques connues de l'Homme du métier, par exemple par extraction liquide-liquide ou cristallisation après filtration des sels (fluorures en excès).

Le procédé selon l'invention est avantageusement conduit dans un appareillage susceptible de résister à la corrosion du mélange réactionnel anhydre. A cet effet, on choisit des matériaux pour la partie en contact avec le milieu réactionnel résistant à la corrosion comme les alliages à base de molybdène, chrome, cobalt, fer, cuivre, manganèse, titane, zirconium, aluminium, carbone et tungstène vendus sous les marques HASTELLOY® ou les alliages de nickel, chrome, fer, manganèse additivés de cuivre et/ou molybdène commercialisés sous la dénomination INCONEL® et plus particulièrement les alliages HASTELLOY C 276 ou INCONEL 600, 625 ou 718. On peut choisir également les aciers inoxydables, tels que les aciers austénitiques [Robert H. Perry et al, *Perry's Chemical Engineers' Handbook, Sixth Edition (1984), page 23-44*]. et plus particulièrement les aciers inoxydables 304, 304 L, 316 ou 316 L. On met en œuvre un acier ayant une teneur en nickel au plus de 22 % en masse, de préférence comprise entre 6 et 20 %, et plus préférentiellement comprise entre 8 et 14 %. Les aciers 304 et 304 L ont une teneur en nickel variant entre 8 et 12 % et les aciers 316 et 316 L ont une teneur en nickel variant entre 10 et 14 %. On choisit plus particulièrement les aciers 316 L.

Comme autres matériaux susceptibles de convenir pour être en contact avec le milieu réactionnel anhydre, on peut également mentionner les dérivés du graphite.

- 5 Le procédé de l'invention peut être mis en œuvre en continu ou en discontinu.

On donne ci-après un exemple de réalisation de l'invention donné à titre illustratif et sans caractère limitatif. Dans cet exemple, on définit le
10 rendement obtenu qui correspond au rapport entre le nombre de moles du composé fluorométhylpyrazole sous forme estérifiée et le nombre de moles du composé chlorométhylpyrazole sous forme estérifiée engagées.

Exemple 1 :

15

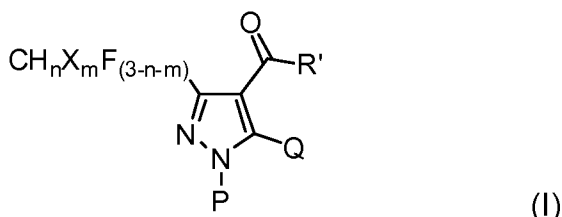
Dans un autoclave de 100mL équipé d'une turbine de Rushton, une suspension de fluorure de potassium anhydre (13,9 g; 0,24 mol; [H₂O] = 590ppm) dans le sulfolane (57g ; 0,48 mol) est portée à la température de 250°C. Le 3-(dichlorométhyl)-1-méthyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle
20 (14,22 g; 60 mmol) est ajouté à cette température pendant une durée de 2 heures et l'agitation est maintenue pendant 5 heures supplémentaires. La température est ensuite ramenée à l'ambiante et le réacteur est décomprimé. Le milieu réactionnel est dilué dans de l'eau (m=200mL) et extrait avec de l'acétate d'éthyle (V=200mL). La phase organique est récupérée et l'extraction
25 est répétée deux fois. Les phases organiques sont ensuite rassemblées et concentrée par évaporation sous vide (P=300mbar). Après évaporation, on obtient 5 g d'une huile contenant 78% en poids de 3-(difluorométhyl)-1-méthyl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle. Le rendement de la réaction de fluoration est de 32%.

30

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé fluorométhylpyrazole de formule (I)

5



dans laquelle :

R' représente un groupe hydroxyle OH, un groupe OR où R est choisi parmi un fragment alkyle et un fragment cycloalkyle, un groupe OMe où Me est un cation métallique, un groupe amide ou un atome d'halogène Z,

10 Q représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe hydroxyle OH,

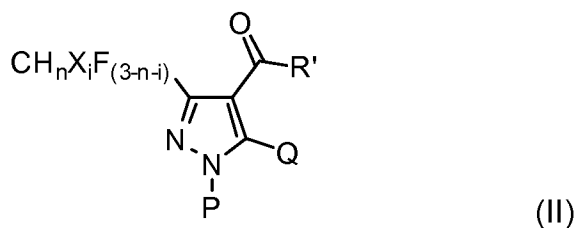
P représente un groupe alkyle ou un groupe aryle,

X représente un atome de chlore et/ou de brome

15 avec $0 \leq n < 3$ et $0 \leq m < 3$ avec $n + m < 3$, n et m étant des nombres entiers,

ledit procédé comprenant la réaction, en milieu anhydre en présence d'un solvant aprotique polaire choisi parmi le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, le sulfolane, le diméthylimidazolidinone, le formamide et les liquides ioniques, d'au moins un sel apportant au moins un anion fluorure et d'au moins un composé halogénométhylpyrazole de formule (II) contenant au moins un atome d'halogène X choisi parmi le chlore, le brome et le mélange de chlore et de brome

25



où R', Q, P et X ont la même définition que celle donnée pour la formule (I), avec $0 \leq n < 3$ et $1 \leq i \leq 3$ avec $0 < n + i \leq 3$ et i est strictement supérieur à m.

2. Procédé de préparation selon la revendication 1 dans lequel ledit fragment alkyle R présent dans le groupe OR est choisi parmi le méthyle, l'éthyle, le propyle et le butyle.
3. Procédé de préparation selon la revendication 1 ou la revendication 2 dans lequel ledit cation métallique Me présent dans le groupe OMe est un cation métallique alcalin ou alcalino-terreux.
4. Procédé de préparation selon l'une des revendications 1 à 3 dans lequel ledit substituant P est un groupe méthyle ou un groupe éthyle.
5. Procédé de préparation selon l'une des revendications 1 à 4 dans lequel tous les atomes d'halogène X sont des atomes de chlore.
6. Procédé de préparation selon l'une des revendications 1 à 5 dans lequel ledit composé de formule (II) est choisi tel que $i = 2$ et $n = 1$ ou $i = 3$ et $n = 0$.
7. Procédé de préparation selon la revendication 6 dans lequel ledit substituant $\text{CH}_n\text{X}_i\text{F}_{(3-n-i)}$ est dépourvu de la présence de fluor.
8. Procédé de préparation selon l'une des revendications 1 à 7 dans lequel ledit sel est choisi parmi les fluorures métalliques, les fluorures d'onium et leurs mélanges.
9. Procédé de préparation selon l'une des revendications 1 à 8 dans lequel ledit sel est un fluorure de potassium ou un fluorure de sodium.
10. Procédé de préparation selon la revendication 8 dans lequel lesdits fluorures d'onium sont choisis parmi les fluorures d'ammonium, les fluorures de phosphonium, les fluorures d'imidazolium et les fluorures de pyridinium, pris seul ou en mélange.
11. Procédé de préparation selon l'une des revendications 1 à 10 dans lequel ladite réaction est conduite en milieu anhydre en présence d'un solvant aprotique polaire contenant une teneur en eau inférieure à 1% poids.
12. Procédé de préparation selon l'une des revendications 1 à 11 dans lequel la quantité de composé halogénométhylpyrazole de formule (II) engagé dans le milieu réactionnel anhydre comprenant ledit sel et ledit composé de formule (II) est telle que la concentration massique dudit composé halogénométhylpyrazole est comprise entre 1 et 50% poids.
13. Procédé de préparation selon l'une des revendications 1 à 12 dans lequel ledit sel apportant au moins un anion fluorure et ledit composé halogénométhylpyrazole de formule (II) sont utilisés dans une proportion telle que 1 à 20 équivalents molaires d'anions fluorure est(sont) mis en œuvre par atome d'halogène X.
14. Procédé de préparation selon l'une des revendications 1 à 13 tel que ladite réaction est mise en œuvre à une température comprise entre 150 et 400°C.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/060004

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D231/14
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KREMSNER J M ET AL: "Microwave-assisted aliphatic fluorine-chlorine exchange using triethylamine trihydrofluoride (TREAT-HF)", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 50, no. 26, 1 July 2009 (2009-07-01), pages 3665-3668, XP026120586, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/J.TETLET.2009.03.103 [retrieved on 2009-03-20] cited in the application page 3667; compounds 11, 12	1-14
A	WO 2008/077907 A1 (BASF SE [DE]; ZIERKE THOMAS [DE]; RACK MICHAEL [DE]) 3 July 2008 (2008-07-03) page 16; claim 8	1-14
	----- -/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 July 2012

Date of mailing of the international search report

07/08/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Jeanjean, Fabien

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/060004

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 2 008 996 A1 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; SYNGENTA LTD [GB]) 31 December 2008 (2008-12-31) page 15, paragraph 99; compounds (II), (XI)	1-14
X	----- WO 2005/044804 A1 (BAYER CROPSCIENCE GMBH [DE]; LANTZSCH REINHARD [DE]; PAZENOK SERGIY [D]) 19 May 2005 (2005-05-19) page 1 - page 2 page 4, line 1 - line 5 page 6, line 7 - line 15 -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/060004

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2008077907	A1	03-07-2008	AR 064631 A1	15-04-2009
			AU 2007338031 A1	03-07-2008
			CA 2671527 A1	03-07-2008
			CN 101558044 A	14-10-2009
			EA 200900817 A1	30-12-2009
			EP 2121618 A1	25-11-2009
			JP 2010513411 A	30-04-2010
			US 2010022782 A1	28-01-2010
			WO 2008077907 A1	03-07-2008
EP 2008996	A1	31-12-2008	AR 067355 A1	07-10-2009
			AR 067356 A1	07-10-2009
			AU 2008267472 A1	31-12-2008
			AU 2008267473 A1	31-12-2008
			CA 2689218 A1	31-12-2008
			CA 2690246 A1	31-12-2008
			CN 101687806 A	31-03-2010
			CN 101796021 A	04-08-2010
			CN 102516175 A	27-06-2012
			CO 6251313 A2	21-02-2011
			CO 6251314 A2	21-02-2011
			CR 11161 A	19-05-2010
			CR 11162 A	21-04-2010
			EC SP099817 A	29-01-2010
			EC SP099818 A	29-01-2010
			EP 2008996 A1	31-12-2008
			EP 2167461 A1	31-03-2010
			EP 2170832 A2	07-04-2010
			JP 2010531314 A	24-09-2010
			JP 2010531315 A	24-09-2010
			KR 20100025531 A	09-03-2010
			KR 20100025533 A	09-03-2010
			RU 2010102135 A	10-08-2011
			RU 2010102137 A	10-08-2011
			TW 200914428 A	01-04-2009
			TW 200916445 A	16-04-2009
			US 2010240907 A1	23-09-2010
US 2010256390 A1	07-10-2010			
WO 2009000441 A1	31-12-2008			
WO 2009000442 A2	31-12-2008			
WO 2005044804	A1	19-05-2005	BR PI0416112 A	02-01-2007
			CN 1875006 A	06-12-2006
			DE 10351088 A1	02-06-2005
			EP 1682515 A1	26-07-2006
			JP 4936895 B2	23-05-2012
			JP 2007509871 A	19-04-2007
			KR 20060094534 A	29-08-2006
			US 2006276656 A1	07-12-2006
			WO 2005044804 A1	19-05-2005

<p>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D231/14 ADD.</p> <p>Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB</p>								
<p>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</p> <p>Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07D</p> <p>Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche</p> <p>Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data</p>								
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Catégorie*</th> <th>Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents</th> <th>no. des revendications visées</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td> <p>KREMSNER J M ET AL: "Microwave-assisted aliphatic fluorine-chlorine exchange using triethylamine trihydrofluoride (TREAT-HF)", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 50, no. 26, 1 juillet 2009 (2009-07-01), pages 3665-3668, XP026120586, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/J.TETLET.2009.03.103 [extrait le 2009-03-20] cité dans la demande page 3667; composés 11, 12 ----- -/--</p> </td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table>			Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées	A	<p>KREMSNER J M ET AL: "Microwave-assisted aliphatic fluorine-chlorine exchange using triethylamine trihydrofluoride (TREAT-HF)", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 50, no. 26, 1 juillet 2009 (2009-07-01), pages 3665-3668, XP026120586, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/J.TETLET.2009.03.103 [extrait le 2009-03-20] cité dans la demande page 3667; composés 11, 12 ----- -/--</p>	1-14
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées						
A	<p>KREMSNER J M ET AL: "Microwave-assisted aliphatic fluorine-chlorine exchange using triethylamine trihydrofluoride (TREAT-HF)", TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 50, no. 26, 1 juillet 2009 (2009-07-01), pages 3665-3668, XP026120586, ISSN: 0040-4039, DOI: 10.1016/J.TETLET.2009.03.103 [extrait le 2009-03-20] cité dans la demande page 3667; composés 11, 12 ----- -/--</p>	1-14						
<p><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</p>								
<p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p>								
<p>Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée</p> <p>25 juillet 2012</p>		<p>Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale</p> <p>07/08/2012</p>						
<p>Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale</p> <p>Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016</p>		<p>Fonctionnaire autorisé</p> <p>Jeanjean, Fabien</p>						

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>WO 2008/077907 A1 (BASF SE [DE]; ZIERKE THOMAS [DE]; RACK MICHAEL [DE]) 3 juillet 2008 (2008-07-03) page 16; revendication 8</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-14
A	<p>EP 2 008 996 A1 (SYNGENTA PARTICIPATIONS AG [CH]; SYNGENTA LTD [GB]) 31 décembre 2008 (2008-12-31) page 15, alinéa 99; composés (II), (XI)</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-14
X	<p>WO 2005/044804 A1 (BAYER CROPSCIENCE GMBH [DE]; LANTZSCH REINHARD [DE]; PAZENOK SERGIY [D]) 19 mai 2005 (2005-05-19) page 1 - page 2 page 4, ligne 1 - ligne 5 page 6, ligne 7 - ligne 15</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-14

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/EP2012/060004

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2008077907	A1	03-07-2008	AR 064631 A1	15-04-2009
			AU 2007338031 A1	03-07-2008
			CA 2671527 A1	03-07-2008
			CN 101558044 A	14-10-2009
			EA 200900817 A1	30-12-2009
			EP 2121618 A1	25-11-2009
			JP 2010513411 A	30-04-2010
			US 2010022782 A1	28-01-2010
			WO 2008077907 A1	03-07-2008

EP 2008996	A1	31-12-2008	AR 067355 A1	07-10-2009
			AR 067356 A1	07-10-2009
			AU 2008267472 A1	31-12-2008
			AU 2008267473 A1	31-12-2008
			CA 2689218 A1	31-12-2008
			CA 2690246 A1	31-12-2008
			CN 101687806 A	31-03-2010
			CN 101796021 A	04-08-2010
			CN 102516175 A	27-06-2012
			CO 6251313 A2	21-02-2011
			CO 6251314 A2	21-02-2011
			CR 11161 A	19-05-2010
			CR 11162 A	21-04-2010
			EC SP099817 A	29-01-2010
			EC SP099818 A	29-01-2010
			EP 2008996 A1	31-12-2008
			EP 2167461 A1	31-03-2010
			EP 2170832 A2	07-04-2010
			JP 2010531314 A	24-09-2010
			JP 2010531315 A	24-09-2010
			KR 20100025531 A	09-03-2010
			KR 20100025533 A	09-03-2010
			RU 2010102135 A	10-08-2011
			RU 2010102137 A	10-08-2011
			TW 200914428 A	01-04-2009
			TW 200916445 A	16-04-2009
			US 2010240907 A1	23-09-2010
US 2010256390 A1	07-10-2010			
WO 2009000441 A1	31-12-2008			
WO 2009000442 A2	31-12-2008			

WO 2005044804	A1	19-05-2005	BR PI0416112 A	02-01-2007
			CN 1875006 A	06-12-2006
			DE 10351088 A1	02-06-2005
			EP 1682515 A1	26-07-2006
			JP 4936895 B2	23-05-2012
			JP 2007509871 A	19-04-2007
			KR 20060094534 A	29-08-2006
			US 2006276656 A1	07-12-2006
			WO 2005044804 A1	19-05-2005
