



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 413**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 231/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09008363 .5**
96 Fecha de presentación : **29.07.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **2100889**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.09.2009**

54 Título: **Método para preparar 3-halo-4,5-dihidro-1H-pirazoles.**

30 Prioridad: **31.07.2002 US 400356 P**
11.02.2003 US 446451 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.08.2011

73 Titular/es: **E. I. du Pont de Nemours and Company**
1007 Market Street
Wilmington, Delaware 19898, US

72 Inventor/es: **Annis, Gary, David**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 363 413 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

Método para preparar 3-halo-4,5-dihidro-1H-pirazoles

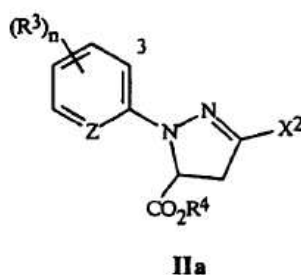
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Existe la necesidad de métodos adicionales para preparar 3-halo-4,5-dihidro-1H-pirazoles. Estos compuestos incluyen intermedios útiles para la preparación de agentes para la protección de cosechas, productos farmacéuticos y otros productos químicos finos.

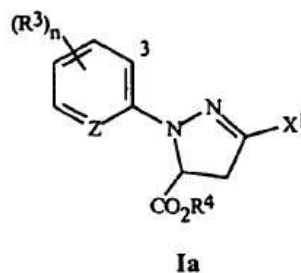
10 Se han comunicado diversos métodos para la preparación de 3-halo-4,5-dihidro-1H-pirazoles. Por ejemplo, J.P. Chupp, *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, 31, 1377-1380, informa sobre la preparación de un 3-halo-4,5-dihidro-1H-pirazol haciendo contactar la correspondiente oxopirazolidina con oxicloruro de fósforo. M.V. Gorelik et al., *Journal of Organic Chemistry U.S.S.R.*, **1985**, 21, 773-781 (traducción al inglés de *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1985**, 21(4), 851-859), describen la preparación de 3-halo-4,5-dihidro-1H-pirazoles a través de intermedios de sal de diazonio preparados a partir de los correspondientes 3-amino-4,5-dihidro-1H-pirazoles. K.K. Bach et al., *Tetrahedron* 1994, 50(25), 7543-7556, describen la preparación de un 3-cloro-4,5-dihidro-1H-pirazol por cicloadición dipolar de un éster acrilato con un intermedio de cloruro de hidrazidoilo formado por cloración descarboxilante de una hidrazona del ácido glicólico, utilizando *N*-clorosuccinimida. Persiste la necesidad de métodos alternativos, en particular los de estructura química muy general y que utilizan reactivos de coste relativamente bajo, disponibles comercialmente en cantidades industriales.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un compuesto de la Fórmula IIa



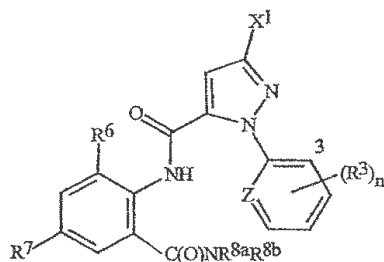
20 Esta invención también se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula Ia



en la que X¹ es halógeno; que comprende:

poner en contacto un compuesto de la fórmula IIa con un compuesto de fórmula HX¹, en presencia de un disolvente apropiado.

25 Esta invención se refiere también a un método para preparar un compuesto de Fórmula III



III

en la que

X¹ es halógeno;

5 cada R³ es, independientemente, alquilo-(C₁-C₄), alqueno-(C₂-C₄), alquino-(C₂-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₆), haloalquilo-(C₁-C₄), haloalqueno-(C₂-C₄), haloalquino-(C₂-C₄), halocicloalquilo-(C₃-C₆), halógeno, CN, NO₂, alcoxi-(C₁-C₄), haloalcoxi-(C₁-C₄), alquil-(C₁-C₄)-tio, alquil-(C₁-C₄)-sulfinilo, alquil-(C₁-C₄)-sulfonilo, alquil-(C₁-C₄)-amino, dialquil-(C₂-C₈)-amino, cicloalquil-(C₃-C₆)-amino, (alquil-(C₁-C₄)-(cicloalquil-C₃-C₆))-amino, alquil-(C₂-C₄)-carbonilo, alcoxi-(C₂-C₆)-carbonilo, alquil-(C₂-C₆)-aminocarbonilo, dialquil-(C₃-C₈)-aminocarbonilo, o trialquil-(C₃-C₆)-silito;

Z es N o CR⁵

10 R⁵ es H o R³;

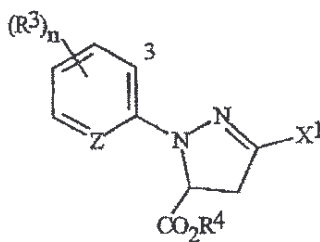
R⁶ es CH₃, F, Cl o Br;

R⁷ es F, Cl, Br, I o CF₃;

R^{8a} es alquilo-(C₁-C₄); es H o CH₃; y

n es un número entero de 0 a 3,

15 utilizando un compuesto de la Fórmula Ia



Ia

en la que R⁴ es H o alquilo C₁₋₄.

Este método se distingue por preparar el compuesto de la Fórmula Ia (es decir, un subgénero de la Fórmula I) por el método indicado anteriormente.

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En las descripciones que se ofrecen en este documento, la expresión "resto de carbono" se refiere a un radical en el que un átomo de carbono se encuentra unido a la estructura principal del anillo de 4,5-dihidro-1H-pirazol. El método de esta invención es aplicable, por lo general, a una extensa gama de compuestos de productos de la Fórmula Ia. El experto en la técnica reconocerá que ciertos grupos son sensibles a haluros de hidrógeno y pueden ser transformados bajo las condiciones de reacción. Así mismo, el experto en la técnica reconocerá que ciertos grupos son básicos y pueden formar sales con haluros de hidrógeno y, de este modo, que el método de esta invención puede requerir haluro de hidrógeno adicional.

"Resto de carbono" incluye, por tanto, alquilo, alqueno y alquino, que pueden ser de cadena lineal o ramificada. "Resto de carbono" incluye, igualmente, anillos carbocíclicos y heterocíclicos, que pueden estar saturados, parcialmente saturados o completamente insaturados. Adicionalmente, los anillos insaturados pueden ser aromáticos, si se cumple la

regla de Hückel. Los anillos carbocíclicos y heterocíclicos de un resto de carbono pueden formar sistemas de anillos policíclicos que comprenden múltiples anillos conectados entre sí. La expresión “anillo carbocíclico” indica un anillo en el que los átomos que forman la estructura principal del anillo se seleccionan únicamente de carbono. La expresión “anillo heterocíclico” indica un anillo en el que al menos uno de los átomos de la estructura principal del anillo es diferente de carbono. “Carbocíclico saturado” se refiere a un anillo cuya estructura principal consiste en átomos de carbono unidos entre sí por enlaces simples; a menos que se especifique lo contrario, las restantes valencias de carbono están ocupadas por átomos de hidrógeno. La expresión “sistema de anillos aromáticos” indica carbociclos y heterociclos completamente insaturados en los que al menos un anillo en un sistema de anillos policíclicos es aromático. El término aromático indica que cada uno de los átomos del anillo se encuentra esencialmente en el mismo plano y posee un orbital p perpendicular al plano del anillo, y en el cual $(4n + 2)\pi$ electrones, cuando n es 0 o un número entero positivo, están asociados con el anillo para satisfacer la regla de Hückel. La expresión “sistema de anillos carbocíclicos aromáticos” incluye carbociclos completamente aromáticos y carbociclos en los que al menos un anillo de un sistema de anillos policíclicos es aromático. La expresión “sistema de anillos carbocíclicos no aromáticos” indica carbociclos completamente saturados así como carbociclos parcial o completamente insaturados, en los que ninguno de los anillos en el sistema de anillos es aromático. Las expresiones “sistema de anillos heterocíclicos aromáticos” y “anillos heteroaromáticos” incluyen heterociclos completamente aromáticos y heterociclos en los que al menos un anillo de un sistema de anillos policíclicos es aromático. La expresión “sistema de anillos heterocíclicos no aromáticos” indica heterociclos completamente saturados, así como heterociclos parcial o completamente insaturados, en los que ninguno de los anillos en el sistema de anillos es aromático. El término “arilo” indica un anillo o sistema de anillos carbocíclicos o heterocíclicos en los que al menos un anillo es aromático, y el anillo aromático representa la conexión con el resto de la molécula.

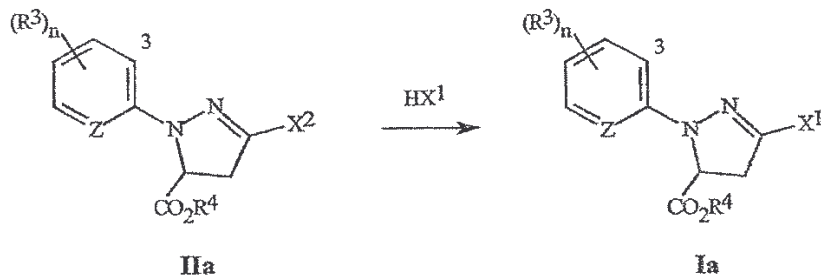
Tal como se indica en este documento, el término “alquilo”, utilizado solo o en palabras compuestas tales como “alquiltio” o “haloalquilo” incluye alquilos de cadena lineal o ramificada tales como metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, o los diferentes isómeros de butilo, pentilo o hexilo. La expresión “1-2 alquilo” indica que una o dos de las posiciones disponibles para ese sustituyente pueden ser alquilo, seleccionado independientemente. “Alquenilo” incluye alquenos de cadena lineal o ramificada tales como etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo y los diferentes isómeros de butenilo, pentenilo y hexenilo. “Alquenilo” incluye también polienos tales como 1,2-propanodienilo y 2,4-hexadienilo. “Alquinilo” incluye alquinos de cadena lineal o ramificada tales como etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo y los diferentes isómeros de butinilo, pentinilo y hexinilo. “Alquinilo” puede incluir también restos compuestos por triples enlaces múltiples tales como 2,5-hexadiinilo. “Alcoxi” incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, isopropiloxi y los diferentes isómeros de butoxi, pentoxi y hexiloxi. “Alqueniloxi” incluye restos alqueniloxi de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de “alqueniloxi” incluyen $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$, $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$, $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ y $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$. “Alquiniloxi” incluye restos alquiniloxi de cadena lineal o ramificada. Ejemplos de “alquiniloxi” incluyen $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$ y $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{O}$. “Alquiltio” incluye restos alquiltio de cadena lineal o ramificada tales como metiltio, etiltio y los diferentes isómeros de propiltio, butiltio, pentiltio y hexiltio. “Alquilsulfinito” incluye los dos enantiómeros de un grupo alquilsulfinito. Ejemplos de “alquilsulfinito” incluyen $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})$ y los diferentes isómeros de butilsulfinito, pentilsulfinito y hexilsulfinito. Ejemplos de “alquilsulfonilo” incluyen $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})_2$, y los diferentes isómeros de butilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo. “Alquilamino”, “alqueniltio”, “alquenilsulfinito”, “alquenilsulfonilo”, “alquiniltio”, “alquinilsulfinito”, “alquinilsulfonilo” y similares se definen de forma análoga a los ejemplos anteriores. Ejemplos de “alquilcarbonilo” incluyen $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. Ejemplos de “alcoxycarbonilo” incluyen $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})$ y los diferentes isómeros butoxi- o pentoxycarbonilo. “Cicloalquilo” incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término “cicloalcoxi” incluye los mismos grupos unidos a través de un átomo de oxígeno tales como ciclopentiloxi y ciclohexiloxi. “Cicloalquilamino” significa que el átomo de nitrógeno de amino está unido a un radical cicloalquilo y un átomo de hidrógeno, e incluye grupos tales como ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino y ciclohexilamino. “(Alquil)(cicloalquil)amino” significa un grupo cicloalquilamino en el que el átomo de hidrógeno está reemplazado por un radical alquilo; ejemplos de éstos incluyen grupos tales como (metil)(ciclopropil)amino, (butil)(ciclobutil)amino, (propil)ciclopentilamino, (metil)ciclohexilamino y similares. “Cicloalquenilo” incluye grupos tales como ciclopentenilo y ciclohexenilo, así como grupos con más de un doble enlace tales como 1,3- y 1,4-ciclohexadienilo. El término “halógeno” tanto solo como en palabras compuestas tales como “haloalquilo”, incluye flúor, cloro, bromo o yodo. La expresión “1-2 halógeno” indica que una o dos de las posiciones disponibles para ese sustituyente pueden ser halógeno, que se seleccionan independientemente. Además, cuando se le usa en palabras compuestas tales como “haloalquilo”, dicho alquilo puede estar parcial o totalmente sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de “haloalquilo” incluyen F_3C , ClCH_2 , CF_3CH_2 y CF_3CCl_2 .

El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente está indicado por el sufijo “(C_i-C_j)”, en donde i y j son, por ejemplo, números de 1 a 3; por ejemplo, alquilo-(C₁-C₃) designa metilo hasta propilo.

Aunque no existe un límite definido de los tamaños de las Fórmulas Ia y IIa adecuados para los procedimientos de la invención, típicamente la Fórmula IIa comprende 4-100, más comúnmente 4-50 y de forma especialmente común 4-25 átomos, y 8-25, más comúnmente 8-15 y de forma especialmente común 8-10 heteroátomos. Los heteroátomos se seleccionan comúnmente de halógeno, oxígeno, azufre y nitrógeno. Dos heteroátomos en las Fórmulas Ia y IIa son los átomos de nitrógeno del anillo de dihidropirazol; X¹ en la fórmula Ia es halógeno y X² en la fórmula IIa contiene cuatro heteroátomos.

Los métodos de esta invención incluyen el método en el que los compuestos de partida son Fórmula IIa y el compuesto producto es la Fórmula Ia como se muestra en el siguiente esquema 2.

Esquema 2



5 en donde X¹ y X² son como se han definido en el sumario de la invención;

10 cada R³ es, de manera independiente, alquilo-(C₁-C₄), alquenilo-(C₂-C₄), alquinilo-(C₂-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₆), haloalquilo-(C₁-C₄), haloalquenilo-(C₂-C₄), haloalquinilo-(C₂-C₄), halocicloalquilo-(C₃-C₆), halógeno, CN, NO₂, alcoxi-(C₁-C₄), haloalcoxi-(C₁-C₄), alquil-(C₁-C₄)-tio, alquil-(C₁-C₄)-sulfinilo, alquil-(C₁-C₄)-sulfonilo, alquil-(C₁-C₄)-amino, dialquil-(C₂-C₈)-amino, cicloalquil-(C₃-C₆)-amino, (alquil-(C₁-C₄))(cicloalquil-(C₃-C₆))amino, alquil-(C₂-C₄)-carbonilo, alcoxi-(C₂-C₆)-carbonilo, alquil-(C₂-C₆)-aminocarbonilo, dialquil-(C₃-C₈)-aminocarbonilo, o trialquil-(C₃-C₆)-sililo;

R⁴ es H o alquilo C₁-C₄;

Z es N o CR⁵;

R⁵ es H o R³; y

n es un número entero seleccionado de 0 a 3.

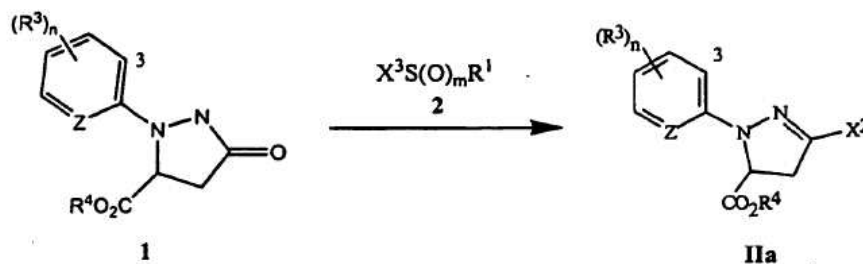
15 Lo más preferiblemente, R⁴ es alquilo C₁-C₄.

20 Es preciso destacar el método que se muestra en el Esquema 2, en el que Z es N, n es 1, y R³ es Cl o Br y está situado en posición 3. También se debe destacar el método que se muestra en el Esquema 2, en el que X² es OS(O)₂R¹ y R¹ es metilo, fenilo o 4-metilfenilo. También se debe destacar el método que se muestra en el Esquema 2 en el que X¹ es Br o Cl y, de modo más particular, X¹ es Br. Cabe destacar especialmente el método que se muestra en el Esquema 2, en el que X¹ es Br, X² es OS(O)_mR¹, m es 2, y R¹ es fenilo o 4-metilfenilo.

25 Cuando en el compuesto de la Fórmula IIa se encuentra presente una funcionalidad básica (por ejemplo, Z es N y/o R³ el alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino o (alquil)(cicloalquil)amino), se necesita típicamente más de un equivalente de HX¹ para la conversión satisfactoria. Cuando Z es N, R³ es distinto de alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino y (alquil)(cicloalquil)amino, y X² es S(O)₂R¹ en la Fórmula IIa, se obtiene una conversión excelente usando 1,5 a 2 equivalentes de HX¹.

30 Como se muestra en el esquema 4, los compuestos de partida de Fórmula IIa en los que X² es OS(O)_mR¹, se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de la Fórmula 1 poniéndolos en contacto con X³S(O)_mR¹ (2) en donde X³ es un grupo saliente nucleófilo de la reacción. Para X³ resultan ser especialmente útiles haluros tales como Cl. También es de utilidad para X³S(O)_mR¹ cuando X³ es OS(O)_mR¹ (es decir, la Fórmula 2 es R¹S(O)_mOS(O)_mR¹). Teniendo en consideración la accesibilidad sintética y el coste relativamente bajo, se prefiere en general que X³ sea Cl.

Esquema 4

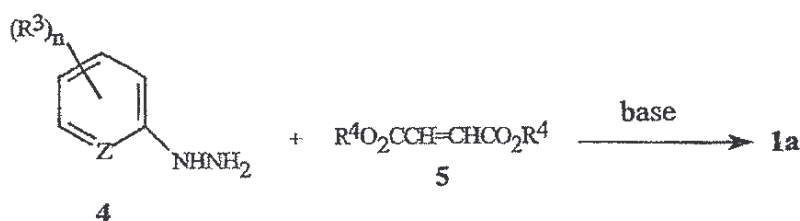


en donde X² es OS(O)_mR¹, X³ es un grupo saliente y Z, R⁴, R³, R¹, n y m son como se han definido anteriormente.

En este método, el compuesto de la Fórmula 1 se hace contactar con un compuesto de la Fórmula 2 (para cuando X^2 es $OS(O)_mR^1$) típicamente en presencia de un disolvente y una base. Disolventes adecuados incluyen diclorometano, tetrahidrofurano, acetonitrilo y similares. Bases adecuadas incluyen aminas terciarias (por ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina), y bases iónicas tales como carbonato de potasio y similares. Como base se prefiere una amina terciaria. Para alcanzar una conversión completa, se utilizan por lo general al menos uno de los equivalentes (preferentemente, un pequeño exceso, por ejemplo, 5-10%) del compuesto de la Fórmula 2, y la base relativa al compuesto de la Fórmula 1. Típicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente -50°C y el punto de ebullición del disolvente, más comúnmente entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente (es decir, aproximadamente 15 a 30°C). Típicamente, la reacción se completa en un plazo de un par de horas a varios días; el progreso de la reacción se puede controlar por métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como cromatografía de capa fina y análisis del espectro de RMN ^1H . Seguidamente, se procesa la mezcla de reacción, lavándola, por ejemplo, con agua, secando la fase orgánica y evaporando el disolvente. El producto deseado, un compuesto de la Fórmula 1a, se puede aislar por métodos conocidos por el experto en la técnica, incluidas extracción, cristalización y destilación.

Los compuestos de la Fórmula 1 se pueden preparar por medio de la gran variedad de metodologías de síntesis actuales conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula 1a se pueden preparar a partir de compuestos de las Fórmulas 4 y 5, tal como se esboza en el Esquema 5.

Esquema 5



en donde R^3 , R^4 , Z y n son como se han definido para la Fórmula 1a.

En este método, se hace contactar un compuesto de hidrazina de la Fórmula 4 con un compuesto de la Fórmula 5 (se puede utilizar un éster fumarato o un éster maleato, o una mezcla de ambos), en presencia de una base y de un disolvente. La base es, típicamente, una sal de alcóxido metálico tal como metóxido sódico, metóxido de potasio, etóxido sódico, etóxido de potasio, *tert*-butóxido de potasio, *tert*-butóxido de litio, y similares. Se deben utilizar más de 0,5 equivalentes de base frente al compuesto de la Fórmula 4, preferentemente entre 0,9 y 1,3 equivalentes. Se deben usar más de 1,0 equivalente del compuesto de la Fórmula 5, preferentemente entre 1,0 y 1,3 equivalentes. Se pueden usar disolventes orgánicos polares próticos y apróticos tales como alcoholes, acetonitrilo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, dimetil sulfóxido y similares. Disolventes preferidos son alcoholes tales como metanol y etanol. Se prefiere especialmente que el alcohol sea el mismo que el que produce el éster fumarato o maleato y la base de alcóxido. Típicamente, la reacción se lleva a cabo mezclando el compuesto de la Fórmula 4 y la base en el disolvente. La mezcla se puede calentar o enfriar hasta una temperatura deseada, y se agrega el compuesto de la Fórmula 5 durante un período de tiempo. Típicamente, las temperaturas de reacción se encuentran entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente utilizado. La reacción se puede llevar a cabo bajo una presión mayor que la atmosférica, al objeto de incrementar el punto de ebullición del disolvente. Se prefieren, por lo general, temperaturas entre aproximadamente 30 y 90°C . El tiempo de adición puede ser tan rápido como lo permita la transferencia de calor. Los tiempos de adición típicos se encuentran entre 1 minuto y 2 horas. La temperatura de reacción y el tiempo de adición óptimos varían en función de las identidades de los compuestos de la Fórmula 4 y de la Fórmula 5. Después de la adición, la mezcla de reacción se puede mantener durante un espacio de tiempo a la temperatura de reacción. Dependiendo de la temperatura de reacción, el tiempo de espera requerido puede ser de 0 a 2 horas. Tiempos de espera típicos son 10 a 60 minutos. A continuación, la masa de reacción se puede acidificar mediante la adición de un ácido orgánico tal como ácido acético y similares, o un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, y similares. Dependiendo de las condiciones de reacción y de los medios de aislamiento, la función $=\text{CO}_2\text{R}^4$ en el compuesto de la Fórmula 1a se puede hidrolizar a $-\text{CO}_2\text{H}$; por ejemplo, la presencia de agua en la mezcla de reacción puede estimular dicha hidrólisis. Si se forma el ácido carboxílico ($-\text{CO}_2\text{H}$), se le puede convertir nuevamente en $-\text{CO}_2\text{R}^4$ en el que R^4 es, por ejemplo, alquilo- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$, utilizando métodos de esterificación bien conocidos en la técnica. El producto deseado, un compuesto de la Fórmula 1a, se puede aislar por métodos bien conocidos por el experto en la técnica tales como cristalización, extracción o destilación.

Se considera que un experto en la técnica, basándose en la descripción anterior, puede utilizar la presente invención en su grado máximo. Por lo tanto, los Ejemplos siguientes se deben considerar como meramente ilustrativos y que no limitan la descripción de ninguna forma. Las etapas en los siguientes Ejemplos ilustran un procedimiento para cada etapa en una transformación sintética global, y el material de partida para cada una de ellas no necesariamente deberá haber sido preparado por un ciclo de preparación específico, cuyo procedimiento se describe en otros Ejemplos o Etapas. Los porcentajes son en peso, excepto en el caso de mezclas de disolventes cromatográficos o cuando se indica lo contrario. Las partes y porcentajes correspondientes a las mezclas de disolventes cromatográficos se expresan en volumen, salvo

que se indique lo contrario. Los espectros de RMN ^1H se expresan en ppm en desplazamiento a campo bajo desde tetrametilsilano; "s" significa singlete; "d" significa doblete; "t" significa triplete; "q" significa cuartete; "m" significa multiplete; "dd" significa doblete de dobletes; "dt" significa doblete de tripletes, y "br s" significa singlete ancho.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

- 5 Preparación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo por sustitución de cloro con bromo

Etapa A: Preparación de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidin-carboxilato de etilo

10 Un matraz de 2 l de capacidad y cuatro cuellos, equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, condensador de reflujo y admisión de nitrógeno, se cargó con etanol absoluto (250 ml) y una solución etanólica de etóxido sódico (al 21%, 190 ml, 0,504 mol). La mezcla se calentó a reflujo a aproximadamente 83°C. A continuación, se trató con 3-cloro-2(1*H*)-piridinona hidrazona (68,0 g, 0,474 mol). La mezcla se calentó nuevamente a reflujo durante un período de 5 min. La suspensión amarilla se trató entonces, gota a gota, con maleato dietílico (88,0 ml, 0,544 mol) durante un período de 5 min. La velocidad de reflujo aumentó de forma marcada durante la adición. Hacia el final de la adición, se había disuelto todo el material de partida. La solución resultante, de color anaranjado-rojo, se mantuvo a reflujo durante 10 min. Después de enfriarla a 65°C, la mezcla de reacción se trató con ácido acético glacial (50,0 ml, 0,873 mol). Se formó un precipitado. La mezcla se diluyó con agua (650 ml), provocando la disolución del precipitado. La solución anaranjada se enfrió en un baño de hielo. El producto comenzó a precipitar a 28°C. La suspensión se mantuvo a 2°C durante 2 horas. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con etanol acuoso (al 40%, 3 x 50 ml) y, a continuación, se secó al aire sobre el filtro durante aproximadamente 1 hora. El compuesto del producto del título se obtuvo en forma de un polvo de color anaranjado claro, altamente cristalino (70,3 g, rendimiento de 55%). No se observaron impurezas importantes en la RMN ^1H .

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,22 (t, 3H), 2,35 (d, 1H), 2,91 (dd, 1H), 4,20 (q, 2H), 4,84 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 10,18 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

25 En un matraz de 2 l de capacidad y cuatro cuellos, equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo y admisión de nitrógeno se cargó acetonitrilo (1000 ml), 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidin-carboxilato de etilo (es decir, el producto de la Etapa A) (91,0 g, 0,337 mol) y oxiclورو de fósforo (35,0 ml, 0,375 mol). Después de la adición de oxiclورو de fósforo, la mezcla se auto-calentó desde 22 hasta 25°C y se formó un precipitado. La suspensión de color amarillo claro se calentó a reflujo a 83°C durante un período de 35 min, tras lo que se disolvió el precipitado. La solución de color anaranjado resultante se mantuvo a reflujo durante 45 min, después de lo que cambió a un color negro-verde. El condensador de reflujo se sustituyó por un cabezal de destilación, y se retiraron 650 ml de disolvente por destilación. Un segundo matraz de 2 l y cuatro cuellos, equipado con un agitador mecánico, se cargo con bicarbonato sódico (130 g, 1,55 mol) y agua (400 ml). La mezcla de reacción concentrada se agregó a la suspensión de bicarbonato sódico durante un período de 15 min. La mezcla de dos fases resultante se agitó vigorosamente durante 20 min, momento en el que se había detenido la evolución del gas. La mezcla se diluyó con diclorometano (250 ml) y a continuación, se agitó durante 50 min. La mezcla se trató con la ayuda del filtro de tierra de diatomeas Celite® 545 (11 g) y, luego, se filtró para eliminar una sustancia negra, con aspecto de brea, que inhibía la separación de fases. Dada la lentitud de la separación del filtrado en fases distintas, se le diluyó con diclorometano (200 ml) y agua (200 ml), y se trató con más Celite® 545 (15 g). La mezcla se filtró y el filtrado se transfirió a un embudo de separación. Se separó la capa orgánica más pesada, de color verde oscuro. Se filtró nuevamente una capa fragmentada (50 ml) que, seguidamente, se agregó a la capa orgánica. La solución orgánica (800 ml) se trató con sulfato de magnesio (30 g) y gel de sílice (12 g), y la suspensión se agitó magnéticamente durante 30 min. La suspensión se filtró para retirar el sulfato de magnesio y el gel de sílice, que había adquirido un color azul-verde oscuro. La torta de filtración se lavó con diclorometano (100 ml). El filtrado se concentró en un evaporador de rotación. El producto consistió en un aceite de color ámbar oscuro (92,0 g, rendimiento de 93%). Las únicas impurezas apreciables observadas por RMN ^1H fueron 1% de material de partida y 0,7% de acetonitrilo.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,15 (t, 3H), 3,26 (dd, 1H), 3,58 (dd, 1H), 4,11 (q, 2H), 5,25 (dd, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,12 (d, 1H).

Etapa C: Preparación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

50 Se hizo pasar bromuro de hidrógeno a través de una solución de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (es decir, el producto de la Etapa B) (8,45 g, 29,3 mmol) en dibromometano (85 ml). Después de 90 min, había finalizado el flujo de gas y la mezcla de reacción se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico (100 ml). La fase orgánica se secó y evaporó bajo presión reducida para dar el producto del título en forma de aceite (9,7 g, rendimiento de 99%), que cristalizó en reposo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,19 (t, 3H), 3,24 (1/2 de AB en el patrón ABX, *J* = 9,3, 17,3 Hz, 1H), 3,44 (1/2 de AB en el patrón ABX, *J* = 11,7, 17,3 Hz, 1H), 4,18 (q, 2H), 5,25 (X de ABX, 1H, *J* = 9,3, 11,9 Hz), 6,85 (dd, *J* = 4,7, 7,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H).

EJEMPLO 2

- 5 Preparación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, por sustitución del tosilato con bromo

Etapa A: Preparación de 1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-3-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

10 Se agregó, gota a gota, trietilamina (3,75 g, 37,1 mmol) a una mezcla de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidin-carboxilato de etilo (es decir, el producto del Ejemplo 1, Etapa A) (10,0 g, 37,1 mmol) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (7,07 g, 37,1 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0°C. Se agregaron porciones adicionales de cloruro de *p*-toluensulfonilo (0,35 g, 1,83 mmol) y trietilamina (0,19 g, 1,88 mmol). A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (200 ml) y se lavó con agua (3 x 70 ml). La fase orgánica se secó y evaporó para dejar el producto del título en forma de aceite (13,7 g, rendimiento de 87%) que lentamente formó cristales. El producto recristalizado en acetato de etilo/hexanos fundió a 99,5-100°C.

15 IR (nujol): 1740, 1638, 1576, 1446, 1343, 1296, 1228, 1191, 1178, 1084, 1027, 948, 969, 868, 845 cm⁻¹.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,19 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,12 (1/2 de AB en el patrón ABX, *J* = 17,3, 9 Hz, 1H), 3,33 (1/2 de AB en el patrón ABX, *J* = 17,5, 11,8 Hz, 1H), 4,16 (q, 2H), 5,72 (X de ABX, *J* = 9, 11,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 4,6, 7,7 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (dd, *J* = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,01 (dd, *J* = 1,4, 4,6 Hz, 1H).

Etapa B: Preparación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

20 Se hizo pasar bromuro de hidrógeno a través de una solución de 1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-3-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (es decir, el producto de la Etapa A) (5 g, 11,8 mmol) en dibromometano (50 ml). Después de aproximadamente 60 min finalizó el flujo de gas y la mezcla de reacción se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico (50 ml). La fase orgánica se secó y evaporó bajo presión reducida para dar el producto del título en forma de aceite (3,92 g, rendimiento de 100%), que cristalizó en reposo. El espectro de RMN ¹H del producto fue el mismo que se ha comunicado para el producto del Ejemplo 1, Etapa C.

EJEMPLO 3

Preparación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, por sustitución del benceno-sulfonato con bromo

Etapa A: Preparación de 1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-3-[[fenil-sulfonil]oxi]-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

30 Durante 1 hora, se agregó, gota a gota, trietilamina (1,85 g, 18,5 mmol) a una mezcla de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidin-carboxilato de etilo (es decir, el producto del Ejemplo 1, Etapa A) (5,0 g, 18,5 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (3,27 g, 18,5 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0°C. No se permitió que la temperatura fuera mayor que 1°C. Después de agitar la mezcla de reacción durante 2 horas más, se agregó una porción adicional de cloruro de bencenosulfonilo (0,5 g, 1,85 mmol). Se agregó, gota a gota, entonces, una porción adicional de trietilamina (0,187 g, 1,85 mmol) a la mezcla. Después de agitar durante 0,5 h más, la mezcla se dividió entre agua (100 ml) y diclorometano (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el producto del título en forma de sólido de color anaranjado (7,18 g, rendimiento de 94%). El producto recristalizado en acetato de etilo/hexanos fundió a 84-85°C.

40 IR (nujol): 1737, 1639, 1576, 1448, 1385, 1346, 1302, 1233, 1211, 1188, 1176, 1088, 1032, 944, 910, 868, m 846 cm⁻¹.
RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,19 (t, 3H), 3,15 (1/2 de AB en el patrón ABX, *J* = 8,8, 7,3 Hz, 1H), 3,36 (1/2 de AB en el patrón ABX, *J* = 11,8, 17,3 Hz, 1H), 4,17 (q, 2H), 5,23 (X de ABX, *J* = 8,8, 11,8 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 2,8, 4,8 Hz, 1H), 7,71-7,55 (m, 4H), 8,01 (dd, *J* = 1,6, 4,6 Hz, 2H), 8,08 (dd, *J* = 1,0, 2,6 Hz, 2H).

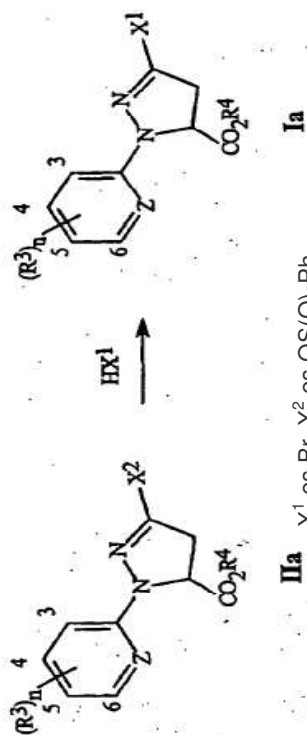
Etapa B: Preparación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo

45 Se agregó una solución de 1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-3-[[fenilsulfonil]oxi]-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (es decir, el producto de la Etapa A) (1,0 g, 2,44 mmol) en ácido acético (4 ml) a una solución de bromuro de hidrógeno en ácido acético (al 33%, 1,2 g, 4,89 mmol). Después de aproximadamente 1 h, se agregó la mezcla de reacción a una solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato sódico (100 ml). A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar el producto del título en forma de aceite (0,69 g, rendimiento de 85%), que cristalizó lentamente. El espectro de RMN ¹H fue el mismo que se ha comunicado para el producto del Ejemplo 1, Etapa C.

50 Por medio de los procedimientos descritos en este documento, junto con métodos conocidos en la técnica, es posible convertir los compuestos de la Fórmula II en compuestos de la Fórmula I, según se ha ilustrado para las Fórmulas la y

Ila en la Tabla 1. En la Tabla se utilizan las siguientes abreviaturas: *t* es terciario, *s* es secundario, *n* es normal, *i* es iso, Me es metilo, Et es etilo, Pr es propilo, *i*-Pr es isopropilo, *t*-Bu es butilo terciario, y Ph es fenilo.

TABLA 1



IIa X¹ es Br, X² es OS(O)₂Ph

Ia

Z es N			Z es CH			Z es CCl			Z es CBr		
R ³	R ⁴	R ⁵	R ³	R ⁴	R ⁵	R ³	R ⁴	R ⁵	R ³	R ⁴	R ⁵
3-Cl	H	3-Br	3-Cl	H	3-Br	3-Cl	H	3-Cl	3-Cl	H	3-Cl
3-Cl	Me	3-Br	3-Cl	Me	3-Br	3-Cl	Me	3-Cl	3-Cl	Me	3-Cl
3-Cl	Et	3-Br	3-Cl	Et	3-Br	3-Cl	Et	3-Cl	3-Cl	Et	3-Cl
3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Br	3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Br	3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Cl	3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Cl
3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Br	3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Br	3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Cl	3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Cl
3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Br	3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Br	3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Cl	3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Cl
3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Br	3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Br	3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Cl	3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Cl
3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Br	3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Br	3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Cl	3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Cl
3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Br	3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Br	3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Cl	3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Cl

Z es N			Z es CH			Z es CCl			Z es CBr		
R ³	R ⁴	R ⁵	R ³	R ⁴	R ⁵	R ³	R ⁴	R ⁵	R ³	R ⁴	R ⁵
3-Cl	H	3-Br	3-Cl	H	3-Br	3-Cl	H	3-Cl	3-Cl	H	3-Cl
3-Cl	Me	3-Br	3-Cl	Me	3-Br	3-Cl	Me	3-Cl	3-Cl	Me	3-Cl
3-Cl	Et	3-Br	3-Cl	Et	3-Br	3-Cl	Et	3-Cl	3-Cl	Et	3-Cl
3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Br	3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Br	3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Cl	3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Cl
3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Br	3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Br	3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Cl	3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Cl

X¹ es Br, X² es OS(O)₂Ph-4-Me

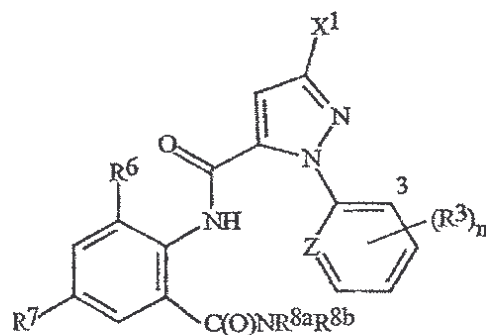
(continuación)
 X^1 es Br, X^2 es OS(O)₂Ph-4-Me

Z es N		Z es CH		Z es CCl		Z es CBr	
R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴
3-Cl	n-Bu	3-Cl	n-Bu	3-Cl	n-Bu	3-Cl	n-Bu
3-Cl	i-Bu	3-Cl	i-Bu	3-Cl	i-Bu	3-Cl	i-Bu
3-Cl	s-Bu	3-Cl	s-Bu	3-Cl	s-Bu	3-Cl	s-Bu
3-Cl	t-Bu	3-Cl	t-Bu	3-Cl	t-Bu	3-Cl	t-Bu
Z es N		Z es CH		Z es CCl		Z es CBr	
R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴
3-Cl	H	3-Cl	H	3-Cl	H	3-Cl	H
3-Cl	Me	3-Cl	Me	3-Cl	Me	3-Cl	Me
3-Cl	Et	3-Cl	Et	3-Cl	Et	3-Cl	Et
3-Cl	n-Pr	3-Cl	n-Pr	3-Cl	n-Pr	3-Cl	n-Pr
3-Cl	i-Pr	3-Cl	i-Pr	3-Cl	i-Pr	3-Cl	i-Pr
3-Cl	n-Bu	3-Cl	n-Bu	3-Cl	n-Bu	3-Cl	n-Bu
3-Cl	i-Bu	3-Cl	i-Bu	3-Cl	i-Bu	3-Cl	i-Bu
3-Cl	s-Bu	3-Cl	s-Bu	3-Cl	s-Bu	3-Cl	s-Bu
3-Cl	t-Bu	3-Cl	t-Bu	3-Cl	t-Bu	3-Cl	t-Bu
Z es N		Z es CH		Z es CCl		Z es CBr	
R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴
3-Cl	H	3-Cl	H	3-Cl	H	3-Cl	H
3-Cl	Me	3-Cl	Me	3-Cl	Me	3-Cl	Me
3-Cl	Et	3-Cl	Et	3-Cl	Et	3-Cl	Et
3-Cl	n-Pr	3-Cl	n-Pr	3-Cl	n-Pr	3-Cl	n-Pr
3-Cl	i-Pr	3-Cl	i-Pr	3-Cl	i-Pr	3-Cl	i-Pr
3-Cl	n-Bu	3-Cl	n-Bu	3-Cl	n-Bu	3-Cl	n-Bu
3-Cl	i-Bu	3-Cl	i-Bu	3-Cl	i-Bu	3-Cl	i-Bu
3-Cl	s-Bu	3-Cl	s-Bu	3-Cl	s-Bu	3-Cl	s-Bu
3-Cl	t-Bu	3-Cl	t-Bu	3-Cl	t-Bu	3-Cl	t-Bu

(continuación)
 X^1 es Br, X^2 es OS(O)₂Me

R ³	R ⁴	Z	R ³	R ⁴	Z	R ³	R ⁴	Z	R ³	R ⁴	Z	R ³	R ⁴	Z
3-Me	H	N	4-Me	H	CH	3-Br	H	N	3-CF ₃	H	N	3-CF ₃	H	N
5-Cl	Me	CH	3-OEt	Me	N	4-1	Me	CH	5-CF ₂ H	Me	CH	5-CF ₂ H	Me	CH
4- <i>n</i> -Bu	Et	N	2-OCF ₃	Et	N	3-CN	Et	CH	6-CH ₃	Et	CH	6-CH ₃	Et	N
5-NMe ₂	<i>n</i> -Pr	CH	3-cyclo-Pr	<i>n</i> -Pr	CH	3-NO ₂	<i>n</i> -Pr	CH	3-CH ₂ CF ₃	<i>n</i> -Pr	CH	3-CH ₂ CF ₃	<i>n</i> -Pr	CH
3-OCH ₂ F	<i>i</i> -Pr	N	H	<i>i</i> -Pr	N	3-S(O) ₂ CH ₃	<i>i</i> -Pr	CH	6-ciclohexilo	<i>i</i> -Pr	CH	6-ciclohexilo	<i>i</i> -Pr	CH
4-OCH ₃	<i>n</i> -Bu	CH	4-F	<i>n</i> -Bu	CCl	4-SCH ₃	<i>n</i> -Bu	CH	4-CH ₂ CH=CH ₂	<i>n</i> -Bu	CH	4-CH ₂ CH=CH ₂	<i>n</i> -Bu	CH
R ³	R ⁴	Z	X^1 es Br	X^2		R ³	R ⁴	Z	X^2			X^2		
3-Cl	H	N	OS(O) ₂ Et	OS(O) ₂ Et		3-Cl	H	N	OS(O) ₂ CF ₃			OS(O) ₂ CF ₃		
3-Br	Me	CH	OS(O)Me	OS(O)Me		3-Br	Me	CH	OS(O) ₂ <i>n</i> -Bu			OS(O) ₂ <i>n</i> -Bu		

Los compuestos de la Fórmula Ia son especialmente útiles para preparar compuestos de la Fórmula III



III

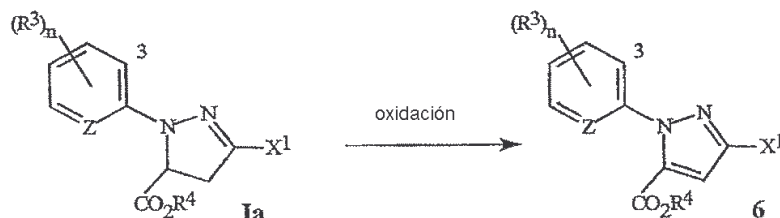
en la que Z, X¹, R³ y n son como se han definido anteriormente; R⁶ es CH₃, F, Cl o Br; R⁷ es F, Cl, Br o I o CF₃; R^{8a} es alquilo-(C₁-C₄); y R^{8b} es H o CH₃. Preferentemente, Z es N, n es 1, y R³ es Cl o Br, y se encuentra en la posición 3.

Los compuestos de la Fórmula III son útiles como insecticidas, según se ha descrito, por ejemplo, en la publicación PCT N° WO 01/70671, publicada el 27 de septiembre de 2001, así como en la Solicitud de Patente de EE.UU. 60/324.173, presentada el 21 de septiembre de 2001, la Solicitud de Patente de EE.UU. 60/323.941, presentada el 21 de septiembre de 2001, y la Solicitud de Patente de EE.UU. 60/369.661, presentada el 2 de abril de 2002. La preparación de compuestos de la Fórmula 8 y de la Fórmula III se describe en la Solicitud de Patente de EE.UU. 60/400.352, presentada el 31 de julio de 2002 [documento BA9308 US BRV] y en la Solicitud de Patente de EE.UU. 60/446.438, presentada el 11 de febrero de 2003 [documento BA9308 US PRY1]; así como en la Solicitud de Patente de EE.UU. 60/369.660, presentada el 2 de abril de 2002.

Los compuestos de la Fórmula III se pueden preparar a partir de los correspondientes compuestos de la Fórmula la por medio del procedimiento descrito en los Esquemas 6 a 9.

Como se ilustra en el Esquema 6, un compuesto de la Fórmula la se trata con un agente oxidante, opcionalmente en presencia de un ácido.

Esquema 6



en donde R³, R⁴, Z, X¹ y n son como se han definido anteriormente para la Fórmula la.

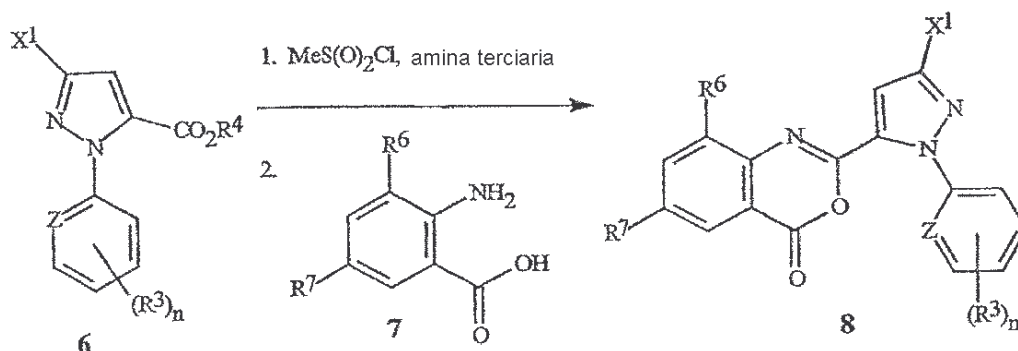
Como material de partida para esta etapa se prefiere un compuesto de la Fórmula la en el que R⁴ es alquilo-(C₁-C₄). El agente oxidante puede ser peróxido de hidrógeno, peróxidos orgánicos, persulfato de potasio, persulfato sódico, persulfato de amonio, monopersulfato de potasio (por ejemplo, Oxone®) o permanganato de potasio. Para obtener la conversión completa, se debe utilizar al menos un equivalente de agente oxidante frente al compuesto de la Fórmula la, preferentemente de aproximadamente uno a dos equivalentes. Típicamente, esta oxidación se lleva a cabo en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser un éter tal como tetrahidrofurano, *p*-dioxano, y similares, o un éster orgánico tal como acetato etílico, carbonato dimetílico, y similares, o un disolvente orgánico aprótico polar tal como *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo, y similares. Los ácidos apropiados para usar en la etapa de oxidación incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido benzoico, y similares. El ácido, cuando se utiliza, se debe aplicar en una cantidad mayor que 0,1 equivalentes frente al compuesto de la Fórmula la. Para obtener una conversión completa, pueden utilizarse uno a cinco equivalentes de ácido. Para los compuestos de la Fórmula la en los que Z es CR⁵, el oxidante preferido es peróxido de hidrógeno, y la oxidación se lleva a cabo, preferentemente, en ausencia de ácidos. Para los compuestos de la Fórmula la en los que Z es N, el oxidante preferido es persulfato de potasio y la oxidación se realiza, preferentemente, en presencia de ácido sulfúrico. La reacción se puede llevar a cabo mezclando el compuesto de la Fórmula la en el disolvente deseado y, si se utiliza, el ácido. Seguidamente, se puede agregar el oxidante a una velocidad conveniente. La temperatura de reacción varía típicamente desde aproximadamente 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente, al objeto de obtener un tiem-

po de reacción razonable para completar la reacción, preferentemente menos de 8 horas. El producto deseado, un compuesto de la Fórmula 6, se puede aislar por métodos conocidos por el experto en la técnica, incluidas extracción, cromatografía, cristalización y destilación.

Es posible preparar compuestos de ácido carboxílico de la Fórmula 6, en donde R^4 es H, por hidrólisis de los correspondientes compuestos de éster de la Fórmula 6 en los que, por ejemplo, R^4 es alquilo-(C_1 - C_4). Los compuestos de éster carboxílico se pueden convertir en compuestos de ácido carboxílico mediante numerosos métodos, incluida la escisión nucleófila bajo condiciones anhidras o métodos hidrolíticos que implican el uso de ácidos o bases (para estudiar el método, véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, págs. 224-269). Para los compuestos de la Fórmula 6, se prefiere el uso de métodos hidrolíticos catalizados con una base. Bases adecuadas incluyen hidróxidos de metal alcalino (tal como litio, sodio o potasio). Por ejemplo, el éster se puede disolver en una mezcla de agua y un alcohol tal como etanol. Después del tratamiento con hidróxido sódico o hidróxido de potasio, el éster se saponifica para proporcionar la sal de sodio o potasio del ácido carboxílico. La acidificación con un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico proporciona el ácido carboxílico de la Fórmula 6 en el que R^4 es H. El ácido carboxílico se puede aislar por métodos conocidos por el experto en la técnica, incluidas extracción, destilación y cristalización.

El acoplamiento de un ácido pirazol-carboxílico de la Fórmula 6, en el que R^4 es H, con un ácido antranílico de la Fórmula 7 proporciona la benzoxazinona de la Fórmula 8. En el Esquema 7, se prepara directamente una benzoxazinona de la Fórmula 8 por la adición secuencial de cloruro de metanosulfonilo en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o piridina a un ácido pirazol-carboxílico de la Fórmula 6, en el que R^4 es H, seguida de la adición de un ácido antranílico de la Fórmula 7, seguido por una segunda adición de amina terciaria y cloruro de metanosulfonilo.

Esquema 7



(R^4 es H)

3. Amina terciaria

4. $\text{MeS(O)}_2\text{Cl}$

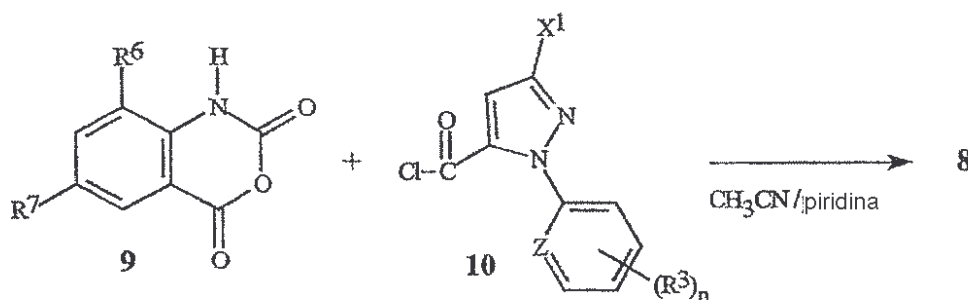
25

en donde R^3 , R^6 , R^7 , X^1 , Z y n son como se han definido para la Fórmula III.

Este procedimiento proporciona, por lo general, buenos rendimientos de la benzoxazinona.

El Esquema 8 representa una preparación alternativa de benzoxazinonas de la Fórmula 8, que implica el acoplamiento de un cloruro de ácido pirazólico de la Fórmula 10 con un anhídrido isatoico de la Fórmula 9 para dar directamente la benzoxazinona de la Fórmula 8.

Esquema 8

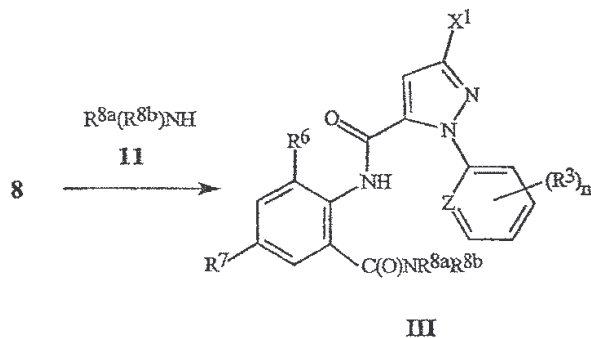


en donde R^3 , R^6 , R^7 , X^1 , Z y n son como se han definido para la Fórmula III.

Para esta reacción, son apropiados disolventes tales como piridina o piridina/acetonitrilo. Los cloruros de ácido de la Fórmula 10 están disponibles a partir de los correspondientes ácidos de la Fórmula 6, en la que R^4 es H, por procedimientos conocidos tales como la cloración con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo.

- 5 Los compuestos de la Fórmula III se pueden preparar por la reacción de benzoxazinonas de la Fórmula 8 con alquil-(C_1 - C_4)-aminas y (alquil-(C_1 - C_4))(metil)aminas de la Fórmula 11, tal como se describe en el Esquema 9.

Esquema 9

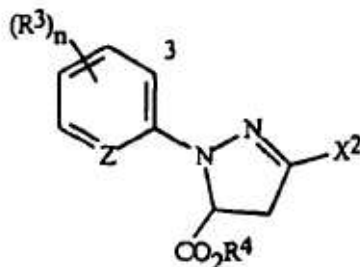


en donde R^3 , R^6 , R^7 , R^{8a} , R^{8b} , X^1 , Z y n son como se han definido anteriormente.

- 10 La reacción se puede llevar a cabo pura o en una variedad de disolventes adecuados, incluidos acetonitrilo, tetrahidrofurano, éter dietílico, diclorometano o cloroformo, en donde las temperaturas óptimas se encuentran dentro del intervalo de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. La reacción general de benzoxazinonas con aminas para producir antranilamidas está bien documentada en la bibliografía química. Para una revisión de la química de la benzoxazinona, véase Jakobsen et al., *Biorganic and Medicinal Chemistry* **2000**, *8*, 2095-2103, y las referencias citadas en la misma. Véase también Coppola, *J. Heterocyclic Chemistry* **1999**, *36*, 563-588.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula IIa

**IIa**

5 en el que

10 cada R^3 es, independientemente, alquilo-(C₁-C₄), alqueno-(C₂-C₄), alquino-(C₂-C₄), cicloalquilo-(C₃-C₆), haloalquilo-(C₁-C₄), haloalqueno-(C₂-C₄), haloalquino-(C₂-C₄), halocicloalquilo-(C₃-C₆), halógeno, CN, NO₂, alcoxi-(C₁-C₄), haloalcoxi-(C₁-C₄), alquil-(C₁-C₄)-tio, alquil-(C₁-C₄)-sulfinilo, alquil-(C₁-C₄)-sulfonilo, alquil-(C₁-C₄)-amino, dialquil-(C₂-C₈)-amino, cicloalquil-(C₃-C₆)-amino, (alquil-(C₁-C₄))-(cicloalquil-C₃-C₆)-amino, alquil-(C₂-C₄)-carbonilo, alcoxi-(C₂-C₆)-carbonilo, alquil-(C₂-C₆)-aminocarbonilo, dialquil-(C₃-C₈)-aminocarbonilo, o trialquil-(C₃-C₆)-sililo;

R^4 es H o alquilo C₁-C₄;

X^2 es OS(O)_mR¹;

m es 2;

R^1 se selecciona entre alquilo C₁-C₂, fenilo y 4-metilfenilo;

15 Z es N o CR⁵;

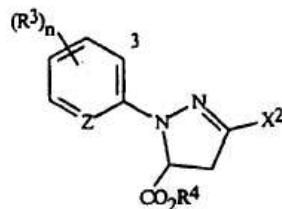
R^5 es H o R³; y

n es un número entero de 0 a 3.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^4 es H.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^4 es alquilo C₁-C₄.

20 4. Un compuesto de fórmula IIa

**IIa**

seleccionado entre compuestos en los que

(i) X^2 es OS(O)₂Ph, OS(O)₂Ph-4-Me o OS(O)₂Me y Z, R^3 y R^4 son como se muestra a continuación.

Z es N				Z es CH				Z es CCl				Z es CBr			
R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴
3-Cl	H	3-Br	H	3-Cl	H	3-Br	H	3-Cl	H	3-Br	H	3-Cl	H	3-Br	H
3-Cl	Me	3-Br	Me	3-Cl	Me	3-Br	Me	3-Cl	Me	3-Br	Me	3-Cl	Me	3-Br	Me
3-Cl	Et	3-Br	Et	3-Cl	Et	3-Br	Et	3-Cl	Et	3-Br	Et	3-Cl	Et	3-Br	Et
Z es N				Z es CH				Z es CCl				Z es CBr			
R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴
3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Br	<i>n</i> -Pr	3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Br	<i>n</i> -Pr	3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Br	<i>n</i> -Pr	3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Br	<i>n</i> -Pr
3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Br	<i>i</i> -Pr	3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Br	<i>i</i> -Pr	3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Br	<i>i</i> -Pr	3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Br	<i>i</i> -Pr
3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Br	<i>n</i> -Bu	3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Br	<i>n</i> -Bu	3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Br	<i>n</i> -Bu	3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Br	<i>n</i> -Bu
3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Br	<i>i</i> -Bu	3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Br	<i>i</i> -Bu	3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Br	<i>i</i> -Bu	3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Br	<i>i</i> -Bu
3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Br	<i>s</i> -Bu	3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Br	<i>s</i> -Bu	3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Br	<i>s</i> -Bu	3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Br	<i>s</i> -Bu
3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Br	<i>t</i> -Bu	3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Br	<i>t</i> -Bu	3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Br	<i>t</i> -Bu	3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Br	<i>t</i> -Bu

(ii) X² es OS(O)₂Me y Z, R³ y R⁴ son como se muestra a continuación.

R ³	R ⁴	Z	R ³	R ⁴	Z	R ³	R ⁴	Z	R ³	R ⁴	Z
3-Me	H	N	4-Me	H	CH	3-Br	H	N	3-CF ₃	H	N
5-Cl	Me	CH	3-OEt	Me	N	4-I	Me	CH	5-CF ₂ H	Me	CH
4- <i>n</i> -Bu	Et	N	2-OCF ₃	Et	N	3-CN	Et	CH	6-CH ₃	Et	N
5-NMe ₂	<i>n</i> -Pr	CH	3-cyclo-Pr	<i>n</i> -Pr	CH	3-NO ₂	<i>n</i> -Pr	CH	3-CH ₂ CF ₃	<i>n</i> -Pr	CH
3-OCH ₂ F	<i>i</i> -Pr	N	H	<i>i</i> -Pr	N	3-S(O) ₂ CH ₃	<i>i</i> -Pr	CH	6-ciclohexilo	<i>i</i> -Pr	CH
4-OCH ₃	<i>n</i> -Bu	CH	4-F	<i>n</i> -Bu	CCl	4-SCH ₃	<i>n</i> -Bu	CH	4-CH ₂ CH=CH ₂	<i>n</i> -Bu	CH

5 (iii) R³ = 3-Cl, R⁴ = H; Z = N y X² = OS(O)₂Et o OS(O)₂CF₃.

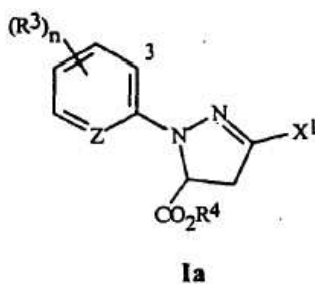
5. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que Z es N, n es 1 y R³ es Cl o Br y está en la posición 3.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R¹ es fenilo o 4-metilfenilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R⁴ es etilo, R³ es Cl y R¹ es fenilo.

8. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R⁴ es etilo, R³ es Cl y R¹ es 4-metilfenilo.

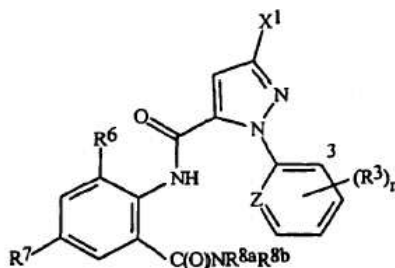
10 9. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula la



en la que X¹ es halógeno; que comprende:

poner en contacto un compuesto según la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula HX¹ en presencia de un disolvente adecuado.

10. El método según la reivindicación 9, en el que R^4 es alquilo C_1-C_4 .
11. El método según la reivindicación 10, en el que Z es N, n es 1 y R^3 es Cl o Br y está en la posición 3.
12. El método según la reivindicación 10, en el que X^1 es Br y R^1 es fenilo o 4-metilfenilo.
13. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula III



III

5

en la que

X^1 es halógeno;

- 10 cada R^3 es, independientemente, alquilo- (C_1-C_4) , alqueno- (C_2-C_4) , alquino- (C_2-C_4) , cicloalquilo- (C_3-C_6) , haloalquilo- (C_1-C_4) , haloalqueno- (C_2-C_4) , haloalquino- (C_2-C_4) , halocicloalquilo- (C_3-C_6) , halógeno, CN, NO_2 , alcoxi- (C_1-C_4) , haloalcoxi- (C_1-C_4) , alquil- (C_1-C_4) -tio, alquil- (C_1-C_4) -sulfinilo, alquil- (C_1-C_4) -sulfonilo, alquil- (C_1-C_4) -amino, dialquil- (C_2-C_8) -amino, cicloalquil- (C_3-C_6) -amino, (alquil- (C_1-C_4))(cicloalquil- (C_3-C_6))-amino, alquil- (C_2-C_4) -carbonilo, alcoxi- (C_2-C_6) -carbonilo, alquil- (C_2-C_6) -aminocarbonilo, dialquil- (C_3-C_8) -aminocarbonilo, o trialquil- (C_3-C_6) -sililo;

Z es N o CR^5

R^5 es H o R^3 ;

- 15 R^6 es CH_3 , F, Cl o Br;

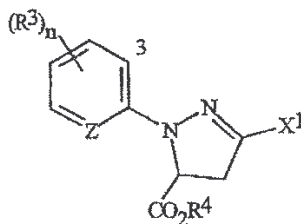
R^7 es F, Cl, Br, I o CF_3 ;

R^{8a} es alquilo- (C_1-C_4) ;

R^{8b} es H o CH_3 ; y

n es un número entero de 0 a 3,

- 20 utilizando un compuesto de la Fórmula Ia



Ia

en el que R^4 es H o alquilo C_1-C_4 ; caracterizado porque: dicho compuesto de la Fórmula Ia se prepara por el método de la reivindicación 9.

14. El método según la reivindicación 10, en el que Z es N, n es 1, y R^3 es Cl o Br y se encuentra en la posición 3.
- 25 15. El método según la reivindicación 14, en el que X^1 es Br y R^1 es fenilo o 4-metilfenilo.