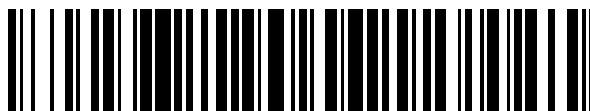


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 496**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 231/16 (2006.01)
C07D 231/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06738651 .6**
96 Fecha de presentación: **14.03.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1858878**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.11.2007**

54 Título: **Conversión de 2-pirazolinas en pirazoles utilizando bromo**

30 Prioridad:
18.03.2005 US 663410 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.07.2012

73 Titular/es:
**E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
1007 MARKET STREET
WILMINGTON, DE 19898, US**

72 Inventor/es:
FAGAN, Paul Joseph

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 385 496 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

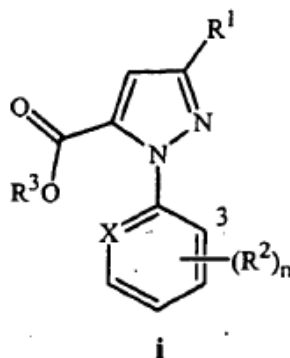
Conversión de 2-pirazolinas en pirazoles utilizando bromo

Campo de la invención

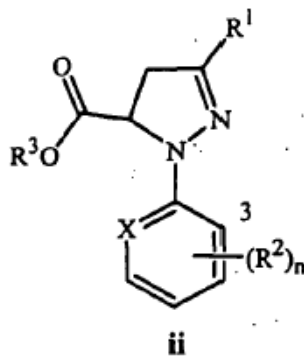
5 Esta invención se refiere a la conversión de 4,5-dihidro-1*H*-pirazoles (también conocidos como 2-pirazolinas) en los correspondientes pirazoles.

Antecedentes de la invención

La publicación de patente PCT WO 03/016283 describe un proceso para preparar pirazoles de fórmula i:



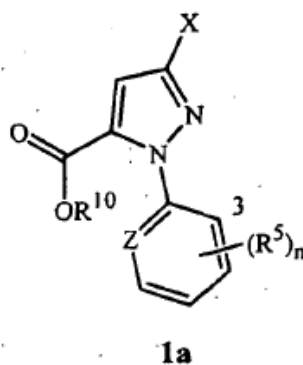
10 en la que R¹ es halógeno; R² es, entre otros, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, halógeno, CN, alcoxi C₁-C₄, o haloalcoxi C₁-C₄; R³ es alquilo C₁-C₄; X es N o CR⁴; R⁴ es H o R²; y n es de 0 a 3, con la condición que cuando X es CH, entonces n es al menos 1, que son útiles como intermedios de insecticidas. El método implica el tratamiento de los correspondientes 2-pirazoles de fórmula ii con un agente oxidante opcionalmente en presencia de un ácido:



15 Cuando X es CR², el oxidante preferido es peróxido de hidrógeno; y cuando X es N, el oxidante preferido es persulfato de potasio. Sin embargo, siguen siendo necesarios nuevos métodos que sean más baratos, más eficaces, más flexibles, o más convenientes de manejar.

Sumario de la invención

Esta invención se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula **1a**:



en la que

X es halógeno, OR³ o haloalquilo C₁-C₄;

R³ es H o haloalquilo C₁-C₄;

5 cada R⁵ es independientemente halógeno o haloalquilo C₁-C₄;

R¹⁰ es H o alquilo C₁-C₄;

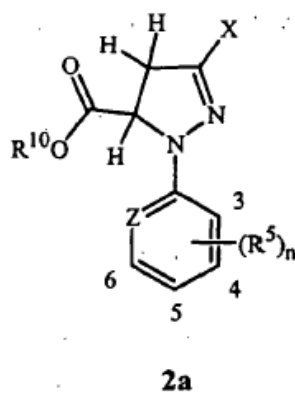
Z es N o CR⁹;

R⁹ es H, halógeno o haloalquilo C₁-C₄; y

n es un número entero de 0 a 3;

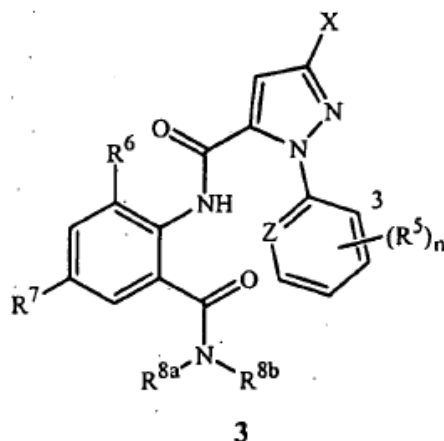
10 que comprende:

poner en contacto una 2-pirazolina de fórmula **2a**:



con bromo a una temperatura de al menos 80 °C.

Esta invención también se refiere a un método para preparar un compuesto de fórmula **3**:



en la que

Z es N o CR⁹;

cada R⁵ es independientemente halógeno o haloalquilo C1-C4;

5 R⁶ es CH₃, F, Cl o Br; y

R⁷ es F, Cl, Br, I, CN o CF₃;

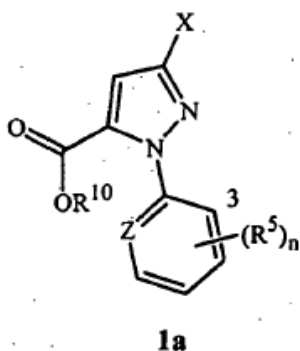
R^{8a} es alquilo C1-C4;

R^{8b} es H o CH₃;

R⁹ es H, halógeno o haloalquilo C1-C4; y

10 n es un número entero de 0 a 3,

utilizando un compuesto de fórmula **1a**:



en la que R¹⁰ es H o alquilo C1-C4; y el método se caracteriza por preparar el compuesto de fórmula **1a** mediante el método según se describió anteriormente.

15 Descripción detallada de la invención

Tal como se emplean en la presente, los términos y las expresiones “comprende”, “que comprende”, “incluye”, “que incluye”, “tiene”, “que tiene” o cualquier otra variación de estos, pretenden cubrir una inclusión no exclusiva. Por ejemplo, una composición, un proceso, un método, un artículo o un aparato que comprende una lista de elementos no está limitado necesariamente sólo a estos elementos, sino que puede incluir otros elementos que no estén expresamente listados o que sean inherentes a dicha composición, proceso, método, artículo o aparato. Además, a menos que se indique expresamente lo contrario, “o” tiene un significado inclusivo y no exclusivo. Por ejemplo, una condición A o B es satisfecha por uno cualquiera de los siguientes: A es verdadero (o está presente) y B es falso (o no está presente), A es falso (o no está presente) y B es verdadero (o está presente), y ambos A y B son verdaderos (o están presentes).

20

Además, los artículos indefinidos “un” y “una” que preceden a un elemento o componente de la invención pretenden no ser restrictivos con respecto al número de casos (es decir, apariciones) del elemento o componente. Por tanto, debe considerarse que “un” o “una” incluyen uno o al menos uno, y la forma singular del elemento o componente también incluye el plural, a menos que obviamente el número se refiera al singular.

- 5 Tal como se menciona en la presente, “alquilo”, utilizado por sí solo o en palabras compuestas, tales como “haloalquilo”, incluye alquilo de cadena lineal o ramificada, tal como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o los diferentes isómeros de butilo.

10 El término “halógeno”, por sí solo o incorporado a 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 selecciona independientemente. Además, cuando se emplea en palabras compuestas, tales como “haloalquilo”, dicho alquilo puede estar parcial o totalmente sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Los 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 se indica mediante el sufijo “ C_i-C_j ”, en el que i y j son, por ejemplo, números de 1 a 3; por ejemplo, alquilo C_1-C_3 indica de metilo a propilo.

- 15 Las realizaciones de la presente invención incluyen:

Realización 1. El método para preparar el compuesto de fórmula **1a**, en el que la proporción molar de bromo al compuesto de fórmula **2a** está en una proporción de 3:1 a 1:1.

Realización 2. El método de la realización 1, en el que la proporción molar de bromo al compuesto de fórmula **2a** es de 2:1 a 1:1.

- 20 Realización 3. El método de la realización 2, en el que la proporción molar de bromo al compuesto de fórmula **2a** es de 1,5:1 a 1:1.

Realización 4. El método para preparar el compuesto de fórmula **1a**, en el que el bromo se añade como un gas al compuesto de fórmula **2a**.

Realización 5. El método de la realización 4, en el que el bromo gaseoso se diluye con un gas inerte.

- 25 Realización 6. El método de la realización 5, en el el gas inerte es nitrógeno.

Realización 7. El método de la realización 5, en el que la proporción molar de gas inerte al bromo es de aproximadamente 50:1 a 2:1.

Realización 8. El método de la realización 7, en el que la proporción molar de gas inerte al bromo es de aproximadamente 30:1 a 4:1.

- 30 Realización 9. El método para preparar el compuesto de fórmula **1a**, en el que la temperatura es mayor que aproximadamente 100 °C.

Realización 10. El método de la realización 9, en el que la temperatura es mayor que aproximadamente 120 °C.

Realización 11. El método para preparar el compuesto de fórmula **1a**, en el que la temperatura es menor que aproximadamente 180 °C.

- 35 Realización 12. El método de la realización 11, en el que la temperatura es menor que aproximadamente 150 °C.

Realización 13. El método de la realización 12, en el que la temperatura es menor que aproximadamente 140 °C.

- 40 Realización 14. El método para preparar el compuesto de fórmula **1a**, en el que una base se combina con el compuesto de fórmula **2a** antes o después de ponerse en contacto con el bromo.

Realización 15. El método de la realización 14, en el que la base se selecciona de aminas terciarias (incluyendo piridinas opcionalmente sustituidas) y bases inorgánicas.

Realización 16. El método de la realización 15, en el que la base es carbonato de calcio, y la cantidad de base es de aproximadamente 0 a 10,0 equivalentes con relación al bromo.

- 45 Realización 17. El método de la realización 16, en el que la cantidad de base es de aproximadamente 0 a 4,0 equivalentes con relación al bromo.

Realización 18. El método de la realización 15, en el que la cantidad de base es de aproximadamente 0 a 2,4 equivalentes con relación al bromo.

ES 2 385 496 T3

- Realización 19. El método para preparar el compuesto de fórmula **1a**, en el que un disolvente se combina con el compuesto de fórmula **2a** para formar una mezcla antes de ponerse en contacto con el bromo.
- Realización 20. El método de la realización 19, en el que el disolvente es un hidrocarburo opcionalmente halógenado con un punto de ebullición mayor que 100 °C.
- 5 Realización 21. El método de la realización 20, en el que el disolvente es un hidrocarburo aromático opcionalmente clorado o un dibromoalcano.
- Realización 22. El método de la realización 21, en el que el disolvente es *t*-butilbenceno, clorobenceno, o 1,2-dibromoetano.
- Realización 23. El método de la realización 22, en el que el disolvente es *t*-butilbenceno.
- 10 Realización 24. El método de la realización 22, en el que el disolvente es clorobenceno.
- Realización 24b. El método de una cualquiera de las realizaciones 19-24, en el que la temperatura es de aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.
- Realización 25. El método para preparar el compuesto de fórmula **1a**, en el que los equivalentes molares de disolvente con relación al compuesto de fórmula **2a** son de aproximadamente 5:1 a 50:1.
- 15 Realización 26. El método de la realización 25, en el que los equivalentes molares de disolvente con relación al compuesto de fórmula **2a** son de aproximadamente 8:1 a 40:1.
- Realización 27. El método de la realización 26, en el que los equivalentes molares de disolvente con relación al compuesto de fórmula **2a** son de aproximadamente 10:1 a 30:1.
- 20 Realización 28. El método para preparar el compuesto de fórmula **1a**, en el que X es halógeno o haloalquilo C₁-C₄.
- Realización 30. El método de la realización 28, en el que X es Br o CF₃.
- Realización 31. El método de la realización 30, en el que X es Br.
- Realización 32. El método de la realización 28, en el que X es OR³.
- Realización 33. El método de la realización 32, en el que R³ es H o haloalquilo C₁-C₄.
- 25 Realización 34. El método de la realización 33, en el que R³ es CF₂H o CH₂CF₃.
- Realización 35. El método de la realización 32, en el que R³ es H.
- Realización 36. El método para preparar el compuesto de fórmula **1a**, en el que Z es N.
- Realización 41. El método de la realización 36, en el que cada R⁵ es independientemente halógeno o CF₃.
- 30 Realización 42. El método de la realización 41, en el que el anillo está sustituido en la posición 3 con un R⁵ que es halógeno.
- Realización 43. El método de la realización 42, en el que n es 1.
- Realización 44. El método de la realización 43, en el que R⁵ es Br o Cl.
- Realización 45. El método para preparar compuestos de fórmula **1a**, en el que Z es CR⁹.
- Realización 46. El método de la realización 45, en el que R⁹ es H, halógeno, o CF₃.
- 35 Realización 47. El método de la realización 46, en el que R⁹ es halógeno.
- Realización 48. El método de la realización 47, en el que R⁹ es Br o Cl.
- Realización 54. El método para preparar compuestos de fórmula **1a**, en el que R¹⁰ es alquilo C₁-C₄.
- Realización 55. El método de la realización 54, en el que R¹⁰ es metilo o etilo.

40 Otras realizaciones incluyen el método para preparar un compuesto de fórmula **3** utilizando un compuesto de fórmula **1a** preparado mediante el método de cualquiera de las realizaciones 1-57.

Deben señalarse las siguientes realizaciones:

Realización A. El método para preparar el compuesto de fórmula **1a**, en el que
 X es Br o CF₃;
 Z es N;
 cada R⁵ es independientemente halógeno o CF₃; y
 R¹⁰ es metilo o etilo.

5

Realización D. El método de la realización A, en el que
 X es OR³;
 R³ es H o haloalquilo C₁-C₄; y
 R¹⁰ es H o alquilo C₁-C₄.

10

Realización E. El método de la realización D, en el que
 X es OH, OCF₂H o OCH₂CF₃;
 Z es N;
 cada R⁵ es independientemente halógeno o CF₃; y
 R¹⁰ es metilo o etilo.

15

Realización F. El método para preparar el compuesto de fórmula **1a**, en el que la temperatura es entre 120 °C y 140 °C.

Realización G. El método para preparar el compuesto de fórmula **1a**, en el que una base se combina con el compuesto de fórmula **2a** antes o después de ponerse en contacto con el bromo, y los equivalentes molares de base con relación al bromo son de 0:1 a 4:1.

20

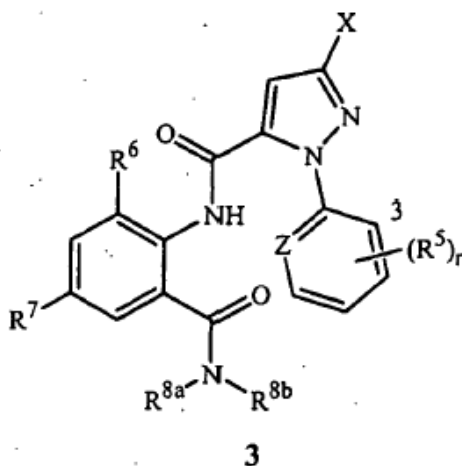
Realización H. El método para preparar el compuesto de fórmula **1a**, en el que los equivalentes molares de bromo con relación al compuesto de fórmula **2a** son de 2:1 a 1:1.

Realización I. El método para preparar el compuesto de fórmula **1a**, en el que un disolvente se combina con el compuesto de fórmula **2a** para formar una mezcla antes de ponerse en contacto con el bromo, y la temperatura es de aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

25

Realización J. El método para preparar el compuesto de fórmula **1a**, en el que el bromo se añade como un gas al compuesto de fórmula **2a**, y el bromo gaseoso se diluye con un gas inerte.

Realización K. El método para preparar el compuesto de fórmula **3**:

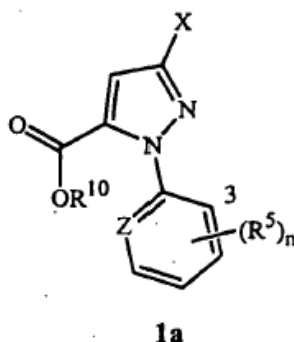


en la que
 X es halógeno, OR³ o haloalquilo C₁-C₄;
 Z es N o CR⁹;
 R³ es H o haloalquilo C₁-C₄;
 cada R⁵ es independientemente halógeno o haloalquilo C₁-C₄;
 R⁶ es CH₃, F, Cl o Br; y
 R⁷ es F, Cl, Br, I, CN o CF₃;
 R^{8a} es alquilo C₁-C₄;
 R^{8b} es H o CH₃;
 R⁹ es H, halógeno o haloalquilo C₁-C₄; y
 n es un número entero de 0 a 3,
 utilizando un compuesto de fórmula **1a**:

30

35

40



en la que R^{10} es H o alquilo C₁-C₄;

y el método se caracteriza por preparar el compuesto de fórmula **1a** mediante el método de la reivindicación 1.

5 Realización L. El método de la realización K, en el que

Z es N;

cada R^5 es independientemente Cl, Br o CF₃;

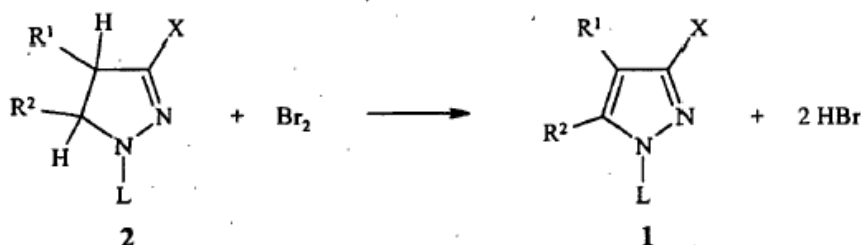
un R^5 está en la posición 3; y

R^{10} es metilo o etilo.

Realización M. El método de la reivindicación L, en el que X es Br; n es 1; y R^5 es Cl.

10 Tal como se ilustra en el ejemplo comparativo 1, los intentos para oxidar 2-pirazolininas de fórmula **2** para formar pirazoles de fórmula **1** utilizando bromo como oxidante a una temperatura cercana a las condiciones ambientales, con frecuencia producen reacciones secundarias que implican la bromación de un sustituyente sobre el anillo de pirazolina o pirazol. Se ha descubierto que poniendo en contacto una 2-pirazolina de fórmula **2** con bromo a aproximadamente 80 °C o más, se puede proporcionar una excelente selectividad al correspondiente pirazol de fórmula **1**, tal como se muestra en el esquema 1. La fórmula **1a** es un subconjunto de la fórmula **1** en el esquema 1, y la fórmula **2a** es un subconjunto de la fórmula **2**.

Esquema 1



20 La reacción se realiza poniendo en contacto la 2-pirazolina de fórmula **2a**, generalmente en forma de una disolución en un disolvente inerte, con bromo a elevada temperatura. El subproducto de bromuro de hidrógeno se retira de forma química, por ejemplo mediante la adición de una base apropiada, o de forma física, por ejemplo burbujeando la masa de reacción con un gas inerte. Después de completar la reacción, el producto se aísla mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, cristalización o destilación.

25 El proceso puede realizarse en una diversidad de disolventes inertes, preferiblemente de polaridad baja a moderada. Los disolventes adecuados incluyen hidrocarburos alifáticos, halocarburos, hidrocarburos aromáticos y mezclas de los anteriores. Los disolventes de hidrocarburos alifáticos incluyen alcanos de cadena lineal o ramificada, tales como octano, nonano, decano y similares, así como mezclas de hidrocarburos alifáticos, tales como nafta y ligroína. Los disolventes de halocarburos incluyen alcanos lineales o ramificados sustituidos con al menos un halógeno, tales como 1,1,2,2-tetracloroetano, 1,2-dibromoetano, y similares. Los disolventes aromáticos incluyen benceno

30 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo terciario, y alquilo de cadena lineal o ramificada totalmente sustituido con halógeno en el átomo de carbono que se conecta al anillo de benceno y opcionalmente sustituido con halógeno en otros átomos de carbono, tales como benceno, *tert*-butilbenceno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, benzotrifluoruro, benzotricloruro, y similares. La elección óptima del disolvente depende de la temperatura y la presión de funcionamiento deseadas. Si se desea, el proceso puede realizarse a una presión mayor que la presión ambiental para aumentar el punto de ebullición del disolvente.

35 También puede utilizarse una presión reducida. Sin embargo, para facilitar el funcionamiento, la presión de funcionamiento preferida es la presión ambiental, en cuyo caso el punto de ebullición del disolvente debe ser igual o mayor que la temperatura de funcionamiento deseada. En una realización de la presente invención, el disolvente es

un hidrocarburo opcionalmente halogenado con un punto de ebullición mayor que 100 °C. Los disolventes particularmente adecuados incluyen *t*-butilbenceno, clorobenceno y 1,2-dibromometano. La proporción molar de disolvente al compuesto de fórmula **2a** generalmente es de aproximadamente 50:1 a 5:1, preferiblemente de aproximadamente 40:1 a 8:1, y lo más preferiblemente de aproximadamente 30:1 a 10:1.

5 Según la presente invención, la temperatura de reacción debe elevarse hasta un nivel en el que la oxidación se favorece frente a la bromación competitiva para maximizar el rendimiento del proceso. En una realización del proceso de la presente invención, las temperaturas de reacción están generalmente en el intervalo de aproximadamente 80°C a 180 °C. En otras realizaciones, las temperatura están en el intervalo de aproximadamente 100 °C a 150 °C, y de 120 °C a 140 °C.

10 En la presente invención, el bromo oxidante puede añadirse como un líquido o como un gas. En una realización, el bromo gaseoso puede diluirse con un gas inerte, tal como nitrógeno, helio, argón o similares. El bromo puede añadirse a lo largo de un periodo tan corto como permita la eliminación del bromuro de hidrógeno. En una realización, para fines prácticos, el tiempo de adición del bromo es generalmente entre 0,5 a 20 horas, preferiblemente entre 0,5 a 10 horas, y lo más preferiblemente entre 1,5 a 4 horas. Aunque es posible un amplio intervalo de proporciones de reactantes, la proporción molar nominal de bromo al compuesto de fórmula **2a** es generalmente de aproximadamente 3 a 1, preferiblemente de aproximadamente 2 a 1, y lo más preferiblemente de aproximadamente 1,5 a 1.

Puesto que la reacción del presente método genera bromuro de hidrógeno como subproducto, que de otra forma se uniría a los centros básicos sobre los compuestos de fórmulas **1a** y **2a**, o interferiría con la reacción de oxidación, el método se realiza generalmente eliminando el bromuro de hidrógeno de la disolución de forma química mediante la adición de una base orgánica o inorgánica adecuada y/o burbujeando con un gas inerte y/o calentando a reflujo. Pueden utilizarse diversas bases inorgánicas, incluyendo óxidos o carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, óxido de calcio o similares. Pueden utilizarse diversas bases orgánicas, incluyendo aminas trisustituidas, tales como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, *N,N*-dietilanilina o similares, o bases heteroaromáticas, tales como piridina, picolina, imidazol o similares. En una realización de la presente invención, el carbonato de calcio es una base adecuada por razones de coste y disponibilidad. La base se añade generalmente antes de la adición del bromo. Tal como se muestra en el esquema 1, la generación de cada equivalente molar del pirazol **1** produce 2 equivalentes molares del subproducto de bromuro de hidrógeno. Por tanto, se requieren al menos 2 equivalentes molares de base frente a cada mol del compuesto de fórmula **2a** para neutralizar el subproducto de bromuro de hidrógeno. El exceso de base puede utilizarse dentro de los límites de la viabilidad económica. Una realización de la proporción de equivalentes molares nominales de bases inorgánicas cargadas al bromo cargado es de aproximadamente 2 a 10. Otra realización de la proporción de equivalentes molares nominales de bases orgánicas cargadas al bromo cargado es de aproximadamente 2 a 4.

35 El subproducto de bromuro de hidrógeno también puede eliminarse de la masa de reacción por medios físicos, por ejemplo burbujeando la disolución con un gas inerte o calentando a reflujo. Las realizaciones de gases inertes adecuados incluyen nitrógeno, helio, argón y dióxido de carbono. El gas inerte puede mezclarse con el bromo antes de la introducción al reactor. La cantidad de gas inerte requerida dependerá del disolvente, de la temperatura de la reacción y de la velocidad de adición del bromo. En una realización de la presente invención, la proporción molar nominal de gas inerte frente al bromo es generalmente de aproximadamente 50:1 a 2:1, y el gas inerte se añade a lo largo del mismo periodo de tiempo que la adición del bromo. En otra realización, la proporción molar nominal de gas inerte frente al bromo es de aproximadamente 30:1 a 4:1. Cuando se calienta a la temperatura de reflujo del disolvente de reacción, el propio disolvente vaporizado puede actuar como gas inerte para la eliminación del bromuro de hidrógeno. En una realización, la proporción molar nominal de disolvente vaporizado frente al bromo es mayor que aproximadamente 5 durante el transcurso de la adición del bromo. En otra realización, la proporción es mayor que 10 y menor que aproximadamente 50 de disolvente vaporizado frente al bromo durante el transcurso de la adición del bromo.

Según el proceso de la presente invención, cuando el subproducto de bromuro de hidrógeno se retira de la masa de reacción burbujeando la reacción con un gas inerte o calentando a reflujo, la proporción molar de la base presente en la mezcla de reacción frente al bromo puede ser menor que 2:1. La proporción molar nominal de la base añadida a la mezcla de reacción frente al bromo es generalmente de aproximadamente 0 a 10, preferiblemente de aproximadamente 0 a 4, y lo más preferiblemente de aproximadamente 0 a 2,4.

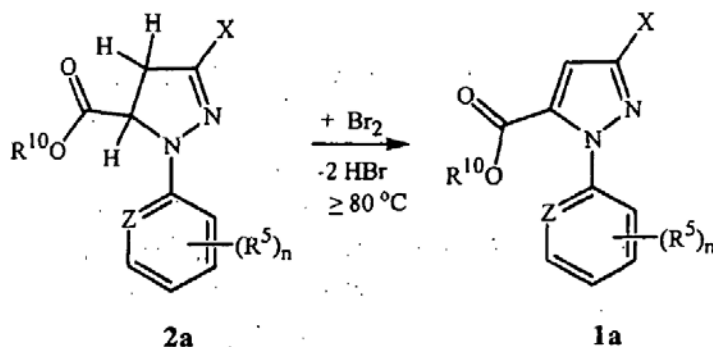
Según la presente invención, el disolvente generalmente se combina con el compuesto de fórmula **2a** para formar una mezcla, y se calienta a reflujo antes de ponerse en contacto con el bromo. A medida que se añade el bromo a la mezcla de reacción, el subproducto de la reacción de bromuro de hidrógeno se retira mediante un burbujeo simultáneo de la mezcla de reacción con un gas inerte y calentando a reflujo; así, la temperatura de reacción es de aproximadamente el punto de ebullición del disolvente. Por tanto, en una realización según la presente invención, el disolvente se combina con el compuesto de fórmula **2a** para formar una mezcla antes de ponerse en contacto con el bromo, y la temperatura de la reacción es de aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

60 La reacción generalmente se completa en una hora a un día; el avance de la reacción puede controlarse mediante

técnicas conocidas por los expertos en la técnica, tales como cromatografía en capa fina, y análisis del espectro de RMN de ^1H . Los pirazoles producto de fórmula **1a** pueden aislarse de la mezcla de reacción mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo la extracción, la cristalización y la destilación.

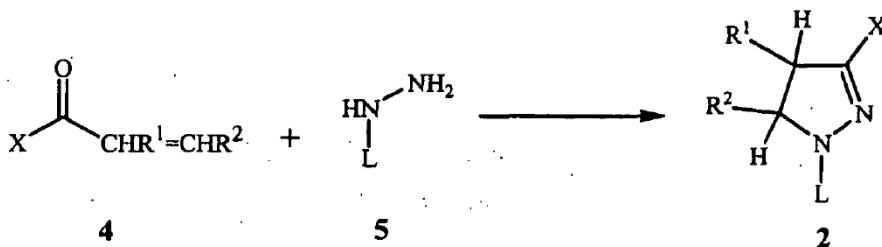
- 5 Tal como se muestra en el esquema 2, la fórmula **1a** es un subgénero de la fórmula **1**, en la que X, R^5 , R^{10} y Z son como se definió previamente. Los compuestos de fórmula **1a** se preparan a partir de los correspondientes compuestos de fórmula **2a**, que son un subgénero de la fórmula **2**, mediante el método de la presente invención tal como se describió previamente.

Esquema 2



- 10 Los compuestos de fórmula **2** pueden prepararse mediante la gran variedad de metodologías sintéticas modernas conocidas por los expertos en la técnica. En general, los compuestos de fórmula **2**, en la que X es un resto carbono, pueden prepararse a partir de reacciones de cetonas α,β -insaturadas de fórmula **4** e hidrazinas de fórmula **5**, tal como se indica en el esquema 3.

Esquema 3

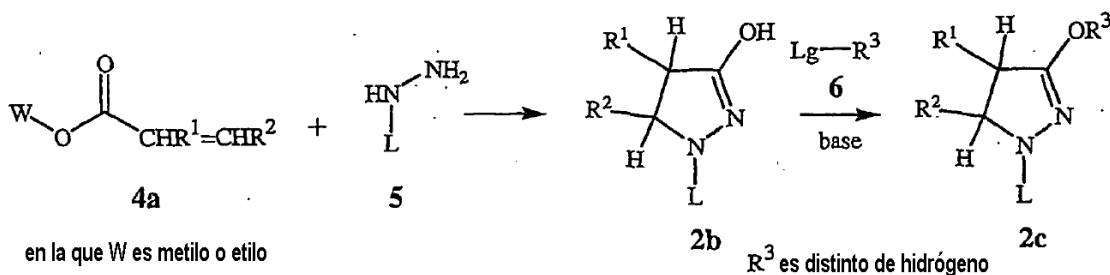


15

en la que X es un resto carbono

- 20 Los compuestos de fórmula **2b** pueden prepararse poniendo en contacto compuestos de fórmula **4a** con hidrazinas de fórmula **5** (esquema 4). Los compuestos de fórmula **2b** entonces pueden alquilarse con un agente alquilante Lg-R^3 de fórmula **6** en presencia de una base adecuada para producir compuestos de fórmula **2c**. La reacción de alquilación generalmente se realiza en un disolvente, que puede comprender éteres, tales como tetrahidrofurano o dioxano, y disolventes apróticos polares, tales como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y similares. La base puede seleccionarse a partir de bases inorgánicas, tales como carbonato de potasio, hidróxido de sodio o hidruro de sodio. Preferiblemente, la reacción se realiza utilizando carbonato de potasio con *N,N*-dimetilformamida o acetonitrilo como disolvente. En el agente alquilante Lg-R^3 , Lg es un nucleófilo (es decir, un grupo saliente), tal como halógeno (por ejemplo, Br, I), $\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ (metansulfonato), $\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $\text{OS}(\text{O})_2\text{Ph-}p\text{-CH}_3$ (*p*-toluensulfonato), y similares. El producto de fórmula **2c** puede aislarse mediante técnicas convencionales, tales como extracción.
- 25

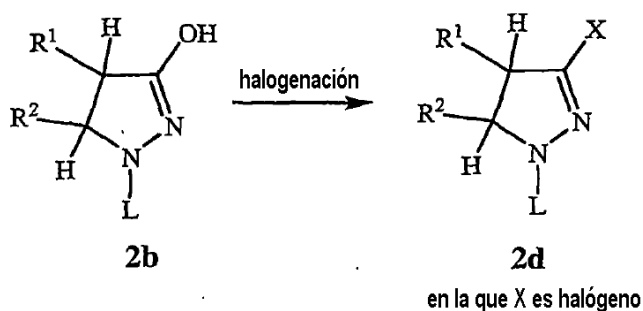
Esquema 4



Tal como se indica en el esquema 5, los compuestos de fórmula **2d**, en la que X es halógeno, pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula **2b** mediante halogenación.

5

Esquema 5



Los reactivos halogenados que pueden utilizarse incluyen oxihaluros de fósforo, trihaluros de fósforo, pentahaluros de fósforo, cloruro de tionilo, dihalotrialkilfosforanos, dihalotriphenilfosforanos, cloruro de oxalilo, y fosgeno. Se prefieren los oxihaluros de fósforo y los pentahaluros de fósforo. Los disolventes típicos para esta halogenación incluyen alcanos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, clorobutano y similares, disolventes aromáticos, tales como benceno, xileno, clorobenceno y similares, éteres, tales como tetrahydrofurano, p-dioxano, éter dietílico y similares, y disolventes apróticos polares, tales como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y similares. Opcionalmente puede añadirse una base orgánica, tal como trietilamina, piridina, *N,N*-dimetilalanina o similares. También es una opción la adición de un catalizador, tal como *N,N*-dimetilformamida.

10

15

Como alternativa, los compuestos de fórmula **2d**, en la que X es halógeno, pueden prepararse tratando los correspondientes compuestos de fórmula **2d**, en la que X es un halógeno diferente (por ejemplo, Cl para preparar la fórmula **2d**, en la que X es Br), con bromuro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno, respectivamente. Mediante este método, el sustituyente halógeno X en el compuesto de partida de fórmula **2d** se sustituye por Br o Cl procedente del bromuro de hidrógeno o del cloruro de hidrógeno, respectivamente. Los compuestos de partida de fórmula **2d**, en la que X es Cl o Br, pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula **2b**, tal como se ha descrito anteriormente.

20

Para obtener referencias generales sobre la preparación de 2-pirazolinas véase Levai A., *J. Heterocycl. Chem.*, 2002, 39(1), pp. 1-13; El-Rayyes, N.R., Al-Awadi N.A., *Synthesis*, 1985, 1028-1022, y las referencias citadas en estos. Con respecto a la fórmula **2a**, es un subgénero de la fórmula **2** preparada mediante los métodos descritos anteriormente en los esquemas 3, 4 y 5. Para otras referencias acerca de la preparación de compuestos de fórmula **2a**, véanse las publicaciones PCT WO 2003/016283 y WO 2004/011453.

25

Se reconocerá que algunos reactivos y condiciones de reacción descritos anteriormente para preparar compuestos de fórmula **2a** pueden no ser compatibles con ciertas funcionalidades presentes en los intermedios. En estos casos, la incorporación de secuencias de protección/desprotección o interconversiones de grupos funcionales en la síntesis ayudarán a la obtención de los productos deseados. El uso y la elección de los grupos protectores será evidente para los expertos en la técnica de la síntesis química (véase, por ejemplo, Greene, T.W., Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª ed., Wiley: Nueva York, 1991). Los expertos en la técnica reconocerán que, en algunos casos, después de la introducción de un reactivo concreto tal como se muestra en cualquier esquema individual, puede resultar necesario realizar otras etapas sintéticas rutinarias no descritas en detalle para completar la síntesis de los compuestos de fórmula **2a**. Los expertos en la técnica también reconocerán que puede resultar necesario realizar una combinación de las etapas ilustradas en los anteriores esquemas en otro orden que el insinuado por la secuencia concreta presentada para preparar los compuestos de fórmula **2a**. Los expertos en la

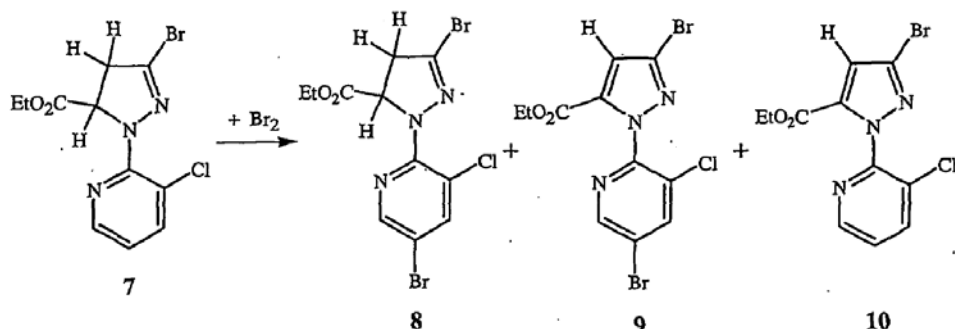
30

35

técnica también reconocerán que los compuestos de fórmula **2a** y los intermedios descritos en la presente pueden someterse a diversas reacciones electrófilas, nucleófilas, de radicales, organometálicas, de oxidación y de reducción para añadir sustituyentes o modificar sustituyentes existentes.

- 5 Sin más elaboración, se cree que los expertos en la técnica que empleen la anterior descripción pueden utilizar la presente invención en su grado más completo. Los siguientes ejemplos se centran en la bromación del 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato, tal como se indica en el esquema 6. Existen tres productos posibles (fórmulas **8**, **9** y **10**) cuando se emplea el bromo como oxidante para la oxidación de la 2-pirazolina de fórmula **7**. Estos ejemplos deben considerarse sólo ilustrativos y no limitantes de la descripción de ninguna manera.

Esquema 6



- 10 HPLC significa cromatografía líquida de alta presión. Los espectros de RMN de ^1H se indican en ppm campo abajo del tetrametilsilano; "s" significa singulete, "d" significa doblete, "t" significa triplete, "q" significa cuartete, "m" significa múltiplete, "dd" significa doblete de dobletes, "dt" significa doblete de tripletes, y "s a" significa singulete ancho.

Ejemplo comparativo 1

15 Bromación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato cerca de la temperatura ambiente

- Un matraz de cuatro bocas de 2 l equipado con un agitador mecánico, un termómetro, un embudo de adición, un condensador de reflujo y una entrada de nitrógeno se cargó con 50,0 g (0,150 mol) de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (para su preparación, véase el documento WO 2003/16283, ejemplo 9), 500 ml de diclorometano, 200 ml de agua y 15,0 g (0,179 mol) de bicarbonato de sodio. La mezcla de dos fases se trató gota a gota a lo largo de un periodo de aproximadamente 20 minutos con 25,0 g (0,156 mol) de bromo disuelto en 25 ml de diclorometano. La temperatura de la masa de reacción aumentó desde 19 °C a 25 °C, y se emitió gas con rapidez durante la adición. La mezcla naranja resultante se mantuvo en condiciones ambientales durante 1 hora. La masa de reacción se trasladó a un embudo de separación. La capa de diclorometano se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y después se concentró en un evaporador rotatorio. Se descubrió que el aceite marrón resultante (59,9 g) contenía, según se determinó mediante RMN de ^1H , 3-bromo-1-(5-bromo-3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (91% en peso, fórmula **8**), junto con 3-bromo-1-(5-bromo-3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (2%, fórmula **9**), 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (2%, fórmula **10**) y diclorometano (5%).

- 30 Compuesto de fórmula **8**:

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,25 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 5,16 (dd, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,61 (dd, 1H), 3,31 (dd, 1H), 1,15 (t, 3H).

Compuesto de fórmula **9**:

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,76 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,18 (q, 2H), 1,12 (t, 3H).

- 35 Compuesto de fórmula **10**:

RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,59 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,16 (q, 2H), 1,09 (t, 3H).

Ejemplo 1

Bromación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en presencia de piridina

A. Aparato para la adición gaseosa del bromo

- 40 El aparato experimental para los ejemplos 1A-1C comprende un medidor de flujo, una bomba de jeringa, una cámara de mezclado, un purgador, un depurador y un matraz de 10 ml de 2 bocas teniendo en una de ellas un condensador

enfriado con agua y un termopar revestido con Teflon® con cables que atraviesan el condensador hasta un calibrador. La cámara de mezclado permite mezclar el bromo con nitrógeno gaseoso antes de su introducción en el matraz de 2 bocas, que actúa como recipiente de reacción. La cámara de mezclado consiste en un vial de vidrio de 7 ml cerrado con un septo de goma. El nitrógeno gaseoso pasa a través del medidor de flujo y el tubo de fluoropolímero de Teflon® (D.O. 1,6 mm) que atraviesa el septo de goma de la cámara de mezclado. El bromo se inyectó desde una bomba de jeringa hacia la cámara de mezclado mediante una aguja de jeringa que atraviesa el septo de goma de la cámara de mezclado. La mezcla de bromo y nitrógeno se extrae de la cámara de mezclado a través de un tubo de Teflon® que atraviesa el septo de goma y se hace fluir a través del tubo que atraviesa un septo de goma en la otra boca del matraz de 2 bocas, de modo que el extremo final del tubo se sumerge por debajo de la superficie de la disolución de reacción. El matraz de reacción se calienta utilizando un baño de aceite, y la temperatura de reacción se controla mediante el calibrador de termopar. El tubo conectado a la parte superior del condensador conduce el efluente de nitrógeno gaseoso y vapor no condensado hacia un purgador y después a un depurador que contiene una disolución de bisulfito de sodio acuosa para atrapar el subproducto de bromuro de hidrógeno y cualquier exceso de bromo.

15 Ejemplo 1A

En presencia de piridina

Al matraz de dos bocas del aparato descrito anteriormente se le añadieron 0,500 g (1,503 mmol) de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, 0,256 g (3,23 mmol) de piridina, y 5,05 g de clorobenceno y se calentó hasta 115 °C. Se inyectó bromo (0,265 g, 85 µl, 1,66 mmol) desde la jeringa hacia la cámara de mezclado a lo largo de 2 horas (es decir, 40 µl/h), mientras se hacía fluir nitrógeno a través de la cámara de mezclado hacia la mezcla de reacción a una velocidad de 0,41 ml/s. El flujo de nitrógeno continuó durante media hora más. La mezcla de reacción de color naranja se enfrió y después se analizó mediante HPLC cuantitativa utilizando O-terfenilo (61,4 mg) como patrón interno. Las muestras analíticas para los análisis de HPLC se prepararon añadiendo O-terfenilo pesado a la mezcla de reacción, y 5 ml de dimetilsulfóxido para disolver todas las sales precipitadas. Se extrajo una parte alícuota de 20 µl de la disolución resultante y se diluyó con 1 ml de acetonitrilo y se filtró a través de un embudo de vidrio poroso de 0,2 µm para producir la muestra de HPLC analítica. El rendimiento se indica en % molar. La HPLC demostró que la disolución resultante, además de clorobenceno y piridina, contenía 89% de 3-bromo-1-(5-bromo-3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (fórmula 10) y 9% de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (fórmula 7).

30 Ejemplo 1B

En presencia de carbonato de calcio

Al matraz de 10 ml de dos bocas del aparato descrito anteriormente, equipado también con una barra agitadora para facilitar la agitación, se le añadieron 0,500 g (1,507 mmol) de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, 0,507 g (5,06 mmol) de carbonato de calcio, y 5,00 g de clorobenceno y se calentó hasta 130 °C. Se inyectó bromo (0,265 g, 85 µl, 1,66 mmol) desde la jeringa hacia la cámara de mezclado a lo largo de 2 horas (40 µl/h), mientras se hacía fluir nitrógeno a través de la cámara de mezclado hacia la mezcla de reacción agitada a una velocidad de 0,41 ml/s. El flujo de nitrógeno continuó durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se enfrió y después se analizó mediante HPLC cuantitativa utilizando O-terfenilo (51,1 mg) como patrón interno. La HPLC demostró que la disolución resultante, además de clorobenceno, contenía 96% de 3-bromo-1-(5-bromo-3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (fórmula 10) y 2% de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (fórmula 7).

Ejemplo 1C

Con burbujeo de nitrógeno y sin base añadida

Al matraz de dos bocas del aparato descrito anteriormente se le añadieron 0,25 g (0,76 mmol) de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, y 2,5 g de clorobenceno y se calentó hasta 130 °C. Se inyectó bromo (0,233 g, 75 µl, 1,46 mmol) desde la jeringa hacia la cámara de mezclado a lo largo de 3 horas (15 µl/h), mientras se hacía fluir nitrógeno continuamente a través de la cámara de mezclado hacia la mezcla de reacción agitada a una velocidad de 0,46 ml/s. La mezcla de reacción se enfrió y después se analizó mediante HPLC cuantitativa utilizando O-terfenilo (32,7 mg) como patrón interno. La HPLC demostró que la disolución resultante, además de clorobenceno, contenía 88% de 3-bromo-1-(5-bromo-3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (fórmula 10) y 0% de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (fórmula 7).

Ejemplo 3:

Bromación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo bajo diversas condiciones de reacción

Se empleó el siguiente procedimiento general para los ejemplos 3-1 a 3-38. Un recipiente de vidrio cilíndrico de fondo plano (D.I. 15 mm por 80 mm) se cargó con 5-bromo-2-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo y opcionalmente con carbonato de calcio. El recipiente de vidrio entonces se equipó con una barra agitadora magnética, un condensador enfriado con agua, y un termopar revestido con Teflon® para medir la temperatura. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura deseada con un baño de aceite, y se hizo pasar una corriente de nitrógeno a un caudal particular a través de un tubo de Teflon® insertado en la mezcla de reacción. El bromo se añadió a una velocidad controlada desde una jeringa unida a una bomba de jeringa; la jeringa se conectó a través de un conector en T al tubo de Teflon® que porta la corriente de nitrógeno y, de esta manera, el bromo se trasladó en la fase de vapor hasta la mezcla de reacción. Los gases de salida se hicieron pasar a través de un purgador de agua que se empleó para recoger el bromuro de hidrógeno y cualquier exceso de bromo que haya pasado a través de la mezcla de reacción. Después de añadir todo el bromo, la mezcla de reacción se enfrió mientras se continuaba el flujo de nitrógeno. La mezcla de reacción se preparó para el análisis mediante la adición de una cantidad pesada de dimetilsulfóxido (4,3-4,4 g) que contenía una cantidad conocida de *orto*-terfenilo como patrón interno. Después de un mezclado a fondo, una parte alícuota de 7,5 a 15 µl de esta mezcla se diluyó con 900 µl de acetonitrilo, y se hizo pasar a través de un filtro de 0,2 micrómetros, y se analizó en un instrumento de cromatografía líquida de alta presión Agilent® serie 1100. La cantidad de compuesto de fórmula **7**, los moles de disolvente (clorobenceno) y bromo con relación al compuesto de partida de fórmula **7**, la velocidad de adición del bromo, los equivalentes molares de base (carbonato de calcio) y nitrógeno con relación al bromo, el caudal de nitrógeno, la temperatura de reacción, y los resultados de la reacción, incluyendo el porcentaje de conversión del compuesto de partida de fórmula **7** y el porcentaje de rendimiento de los compuestos de fórmulas **10**, **9** y **8** se listan en la tabla 1 para cada ejemplo. El rendimiento de reacción para cada compuesto de la mezcla de reacción se lista como porcentaje molar para cada ejemplo en la tabla 1.

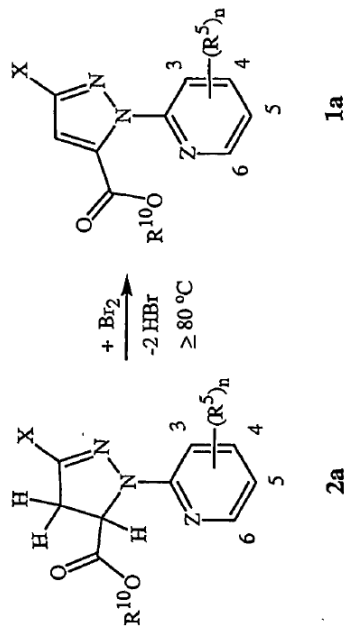
Tabla 1

Ej.	Cantidad comp. 7 (g)	Moles disolvente a comp.7	Equiv. CaCO ₃ a Br ₂	Equiv. Br ₂ a comp. 7	Veloc. de adición de Br ₂ (μl/h)	Equiv. N ₂ a Br ₂	Caudal de N ₂ (ml/min)	Temp. (°C)	% de conv. de comp. 7	% molar comp. 10	% molar comp. 9	% molar comp. 8
3-1	1,00	15	0,0	1,0	154	3	4,0	110	52,9	32,8	1,5	18,0
3-2	1,00	15	0,4	1,4	216	2	20,0	110	69,8	33,3	3,1	31,8
3-3	0,67	22	0,0	1,0	103	5	12,0	110	52,6	35,7	1,1	15,1
3-4	0,67	23	1,0	1,2	123	4	20,0	110	62,3	36,8	2,4	21,8
3-5	0,50	30	1,2	1,0	77	7	4,0	110	50,8	36,8	0,8	13,5
3-6	0,50	30	0,0	1,4	108	5	4,0	110	61,8	37,4	2,1	21,8
3-7	1,00	16	0,9	1,4	86	6	4,0	110	68,8	39,9	4,5	17,7
3-8	1,00	16	1,2	1,0	39	13	20,0	110	59,5	45,9	3,3	8,3
3-9	0,50	30	0,0	1,0	19	26	4,0	110	56,7	47,8	1,5	5,5
3-10	0,50	29	0,0	1,0	31	16	20,0	110	59,5	48,0	2,1	7,1
3-11	1,00	15	0,0	1,4	54	9	20,0	110	73,3	48,2	10,3	11,4
3-12	0,67	22	0,5	1,2	31	16	4,0	110	66,7	49,1	3,2	7,6
3-13	0,50	30	0,9	1,4	27	19	20,0	110	80,9	63,5	10,6	5,8
3-14	1,00	16	0,0	1,2	185	3	20,0	120	58,6	38,2	1,9	15,0
3-15	1,00	16	1,0	1,2	185	3	12,0	120	65,9	42,3	2,6	16,3
3-16	0,50	27	0,0	1,0	31	16	4,0	120	65,1	56,9	1,0	3,2
3-17	0,50	30	0,4	1,4	108	5	20,0	120	77,7	60,9	4,9	10,1
3-18	0,67	21	0,4	1,4	36	14	4,0	120	89,5	75,3	4,6	1,7
3-19	0,67	22	0,5	1,0	43	12	12,0	120	84,3	77,7	2,6	2,3
3-20	1,00	15	1,2	1,0	39	13	4,0	130	95,9	63,6	0,4	0,0
3-21	0,50	27	0,0	1,0	77	7	4,0	130	70,5	63,6	0,7	0,0
3-22	1,00	16	1,2	1,0	154	3	20,0	130	78,0	67,0	1,2	0,0

Ej.	Cantidad comp. 7 (g)	Moles disolvente a comp.7	Equiv. CaCO ₃ a Br ₂	Equiv. Br ₂ a comp. 7	Veloc. de adición de Br ₂ (µl/h)	Equiv. N ₂ a Br ₂	Caudal de N ₂ (ml/min)	Temp. (°C)	% de conv. de comp. 7	% molar comp. 10	% molar comp. 9	% molar comp. 8
3-23	1,00	16	0,0	1,4	216	2	12,0	130	92,3	69,3	8,1	1,4
3-24	0,50	27	0,6	1,0	31	16	12,0	130	88,7	74,2	0,3	2,5
3-25	0,50	30	0,0	1,0	77	7	20,0	130	87,0	74,3	0,1	0,0
3-26	1,00	16	0,5	1,2	74	7	4,0	130	93,7	74,7	1,5	0,0
3-27	0,50	27	1,2	1,0	19	26	20,0	130	94,2	78,7	0,3	0,0
3-28	1,00	16	0,0	1,0	39	13	20,0	130	95,6	81,1	0,2	0,0
3-29	0,67	23	0,8	1,4	144	4	4,0	130	92,3	81,2	2,7	1,0
3-30	1,00	15	0,0	1,4	54	9	4,0	130	100,0	83,9	1,4	0,0
3-31	0,50	27	0,9	1,4	27	19	4,0	130	98,6	84,5	0,7	0,0
3-32	1,00	16	0,9	1,4	54	9	20,0	130	99,5	88,5	0,2	0,0
3-33	0,50	27	0,9	1,4	108	5	20,0	130	95,6	89,4	2,2	1,1
3-34	0,67	21	0,0	1,4	58	9	20,0	130	100,0	90,1	0,8	2,3
3-35	0,50	27	0,0	1,4	27	19	20,0	130	99,1	90,3	0,7	0,0
3-36	0,59	25	0,7	1,4	42	12	20,0	130	99,2	92,6	0,0	0,0
3-37	0,60	24	0,8	1,5	43	12	20,0	130	99,3	93,5	0,3	0,0
3-38	0,59	25	0,7	1,4	42	12	20,0	130	100,0	94,9	0,0	0,0

En la tabla 2 se emplean las siguientes abreviaturas: *t* significa terciario, *s* significa secundario, *n* significa normal, *i* significa iso, Me significa metilo, Et significa etilo, Pr significa propilo, *i*-Pr significa isopropilo, y Bu significa butilo. La tabla 2 ilustra transformaciones particulares para preparar compuestos de fórmula **1a** a partir de compuestos de fórmula **2a** según el método de la presente invención.

Tabla 2

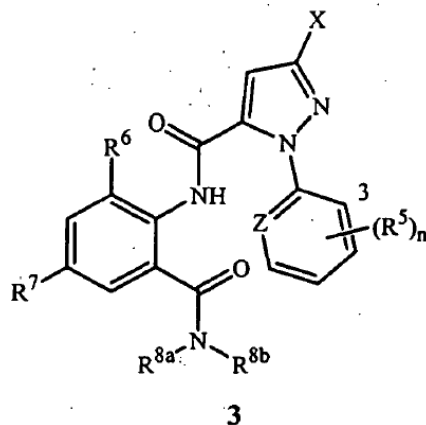


		X es Cl							
		Z es N		Z es CH		Z es CCl		Z es CBr	
(R ⁵) _h	R ¹⁰	(R ⁵) _h	R ¹⁰	(R ⁵) _h	R ¹⁰	(R ⁵) _h	R ¹⁰	(R ⁵) _h	R ¹⁰
3-Cl	H	3-Br	H	3-Br	H	3-Cl	H	3-Cl	H
3-Cl	Me	3-Br	Me	3-Br	Me	3-Cl	Me	3-Cl	Me
3-Cl	Et	3-Br	Et	3-Cl	Et	3-Cl	Et	3-Cl	Et
3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Br	<i>n</i> -Pr	3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Cl	<i>n</i> -Pr
3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Br	<i>i</i> -Pr	3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Cl	<i>i</i> -Pr
3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Br	<i>n</i> -Bu	3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Cl	<i>n</i> -Bu
3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Br	<i>i</i> -Bu	3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Cl	<i>i</i> -Bu
3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Br	<i>s</i> -Bu	3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Cl	<i>s</i> -Bu
3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Br	<i>t</i> -Bu	3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Cl	<i>t</i> -Bu

X es Br															
Z es N				Z es CH				Z es CCl				Z es CBr			
(R ⁵) _n	R ¹⁰	(R ⁵) _n	R ¹⁰	(R ⁵) _n	R ¹⁰	(R ⁵) _n	R ¹⁰	(R ⁵) _n	R ¹⁰	(R ⁵) _n	R ¹⁰	(R ⁵) _n	R ¹⁰	(R ⁵) _n	R ¹⁰
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
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

Utilidad

- La oxidación selectiva de 2-pirazolinas con bromo de la presente invención puede utilizarse para preparar una amplia diversidad de compuestos de fórmula **1a** que son útiles como intermedios para la preparación de agentes de protección de cosechas, como productos farmacéuticos y otros productos químicos puros. Entre los compuestos que pueden prepararse según el método de la presente invención, los compuestos de fórmula **1a** son particularmente útiles para preparar compuestos de fórmula **3**:



en la que X, Z, R⁵ y n se definen como anteriormente; R⁶ es CH₃, F, Cl o Br; R⁷ es F, Cl, Br, I, CN o CF₃; R^{8a} es alquilo C₁-C₄; y R^{8b} es H o CH₃.

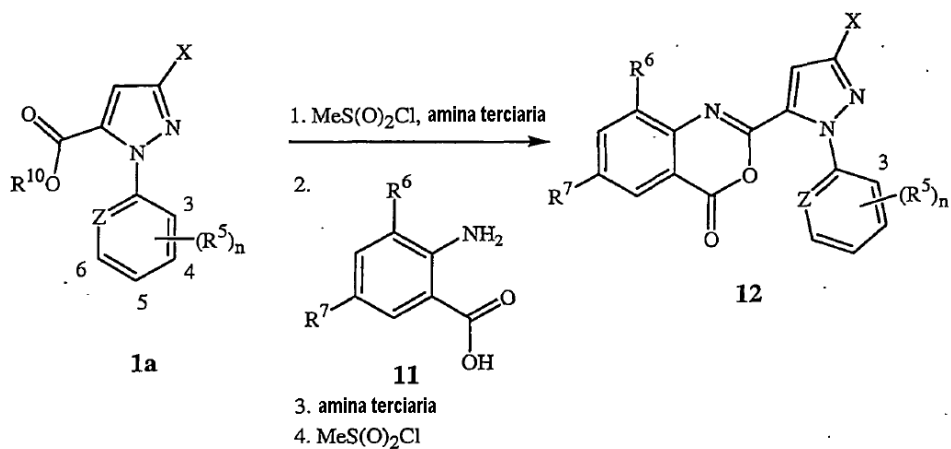
- Los compuestos de fórmula **3** son útiles como insecticidas tal como se describe, por ejemplo, en la publicación PCT n° WO 01/015518. La preparación de compuestos de fórmulas **2** y **3** también se describe en el documento WO 01/015518 y en la solicitud de patente de EEUU 60/633899, presentada el 7 de diciembre de 2004 [BA9343 US PRV] e incorporadas en la presente en su totalidad como referencia.

- Los compuestos de fórmula **3** pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos de fórmula **1a** mediante los procesos indicados en los esquemas 7-10.

- Los compuestos de ácido carboxílico de fórmula **1a**, en la que R¹⁰ es H, pueden prepararse mediante hidrólisis a partir de los correspondientes compuestos de éster de fórmula **1a** en la que, por ejemplo, R¹⁰ es alquilo C₁-C₄. Los compuestos de éster carboxílico pueden convertirse en compuestos de ácido carboxílico mediante numerosos métodos, que incluyen ruptura nucleófila bajo condiciones anhidras, o métodos hidrolíticos que implican el uso de ácidos o bases (véase T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1991, pp. 224-269 para un análisis de los métodos). Para los compuestos de fórmula **1a** se prefieren los métodos hidrolíticos catalizados por bases. Las bases adecuadas incluyen hidróxidos de metales alcalinos (tales como litio, sodio o potasio). Por ejemplo, el éster puede disolverse en una mezcla de agua y un alcohol, tal como etanol. Tras un tratamiento con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, el éster se saponifica para proporcionar la sal de sodio o potasio del ácido carboxílico. Una acidificación con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, produce el ácido carboxílico de fórmula **1a**, en la que R¹⁰ es H. El ácido carboxílico puede aislarse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo extracción, destilación y cristalización.

- Tal como se ilustra en el esquema 7, el acoplamiento de un ácido pirazolcarboxílico de fórmula **1a**, en la que R¹⁰ es H, con un ácido antranílico de fórmula **11** proporciona la benzoxazinona de fórmula **12**. En el método del esquema 7, una benzoxazinona de fórmula **12** se prepara directamente a través de la adición secuencial de cloruro de metansulfonilo a un ácido pirazolcarboxílico de fórmula **1a**, en la que R¹⁰ es H, en presencia de una amina terciaria, tal como trietilamina o piridina, seguido de la adición de un ácido antranílico de fórmula **11**, seguido de una segunda adición de amina terciaria y cloruro de metansulfonilo. Este procedimiento en general produce buenos rendimientos de la benzoxazinona de fórmula **12**.

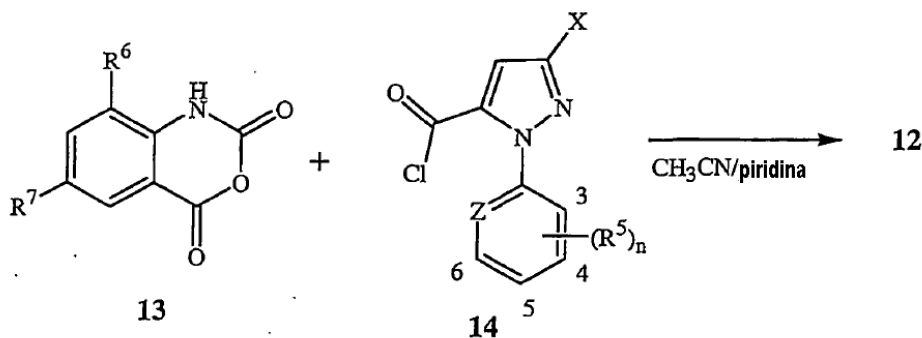
Esquema 7



en el que R^5 , R^6 , R^7 , X , Z y n son como se define para la fórmula 3.

- 5 Un método alternativo para la preparación de benzoxazinonas de fórmula **12** se muestra en el esquema 8, que implica acoplar un cloruro de ácido de pirazol de fórmula **14** con un anhídrido isatoico de fórmula **13** para proporcionar la benzoxazinona de fórmula **12** directamente.

Esquema 8



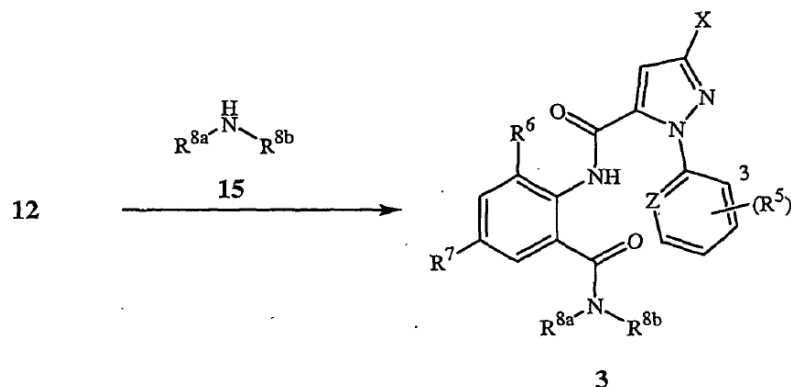
en el que R^5 , R^6 , R^7 , X , Z y n son como se define para la fórmula 3.

- 10 Disolventes tales como piridina o piridina/acetonitrilo son adecuados para esta reacción. Los cloruros de ácido de fórmula **14** están disponibles a partir de los correspondientes ácidos de fórmula **1a**, en la que R^{10} es H, mediante procedimientos conocidos, tales como una cloración con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo.

Los compuestos de fórmula **3** pueden prepararse mediante la reacción de las benzoxazinonas de fórmula **12** con aminas de $NHR^{8a}R^{8b}$ de fórmula **15**, tal como se indica en el esquema 9.

15

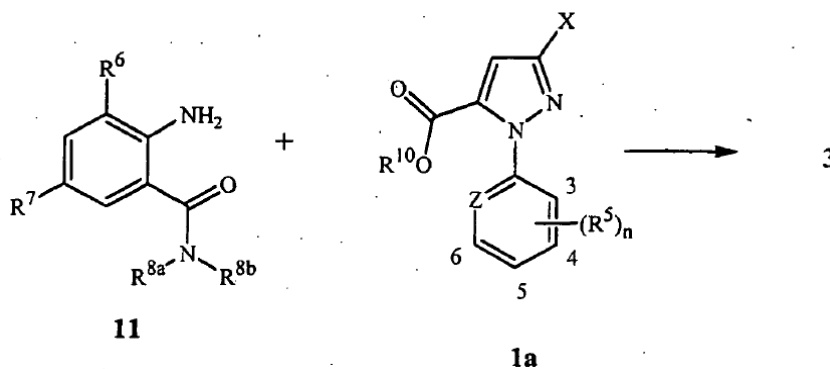
Esquema 9



en el que R⁵, R⁶, R⁷, R^{8a}, R^{8b}, X, Z y n son como se define para la fórmula 3.

- 5 La reacción puede realizarse pura o en una diversidad de disolventes adecuados, incluyendo acetonitrilo, tetrahidrofurano, éter dietílico, diclorometano o cloroformo, con unas temperaturas óptimas que varían de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente. La reacción general de las benzoxazinonas con aminas para producir antranilamidas está bien documentada en la bibliografía química. Para un análisis de la química de benzoxazinona, véase Jakobsen *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2000, 8, 2095-2103, y las referencias citadas aquí. Véase también Coppola, *J. Heterocyclic Chemistry*, 1999, 36, 563-588.
- 10 Los compuestos de fórmula 3 también pueden prepararse mediante el método indicado en el esquema 10. El acoplamiento directo de los compuestos de fórmula 11 con compuestos de fórmula 1a, en la que R¹⁰ es H, utilizando un reactivo acoplante adecuado, tal como cloruro de metansulfonilo, proporciona las antranilamidas de fórmula 3.

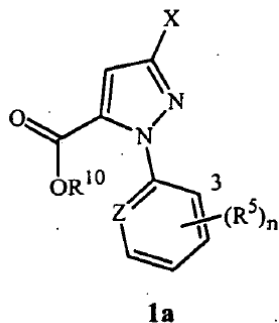
Esquema 10



- 15 Cualquiera que sea el medio para convertir un compuesto de fórmula 1a en un compuesto de fórmula 3, esta invención proporciona un método eficaz para preparar el compuesto de fórmula 3 que se caracteriza por preparar el compuesto de fórmula 1a mediante el método de la invención, según se describió anteriormente.

REIVINDICACIONES

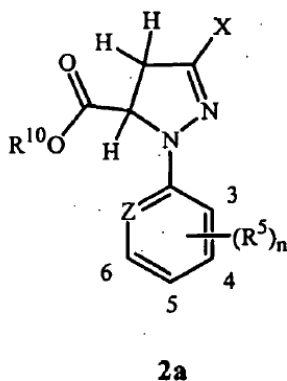
1.- Un método para preparar un compuesto de fórmula **1a**:



en la que

- 5 X es halógeno, OR³ o haloalquilo C₁-C₄;
R³ es H o haloalquilo C₁-C₄;
cada R⁵ es independientemente halógeno o haloalquilo C₁-C₄;
R¹⁰ es H o alquilo C₁-C₄;
Z es N o CR⁹;
- 10 R⁹ es H, halógeno o haloalquilo C₁-C₄; y
n es un número entero de 0 a 3;
que comprende:

poner en contacto una 2-pirazolina de fórmula **2a**:



- 15 con bromo a una temperatura de al menos 80 °C.

2.- El método de la reivindicación 1, en el que

X es Br o CF₃; y

Z es N;

cada R⁵ es independientemente halógeno o CF₃; y

- 20 R¹⁰ es metilo o etilo.

3.- El método de la reivindicación 1, en el que

X es OR³;

R³ es H o haloalquilo C₁-C₄; y

R¹⁰ es H o alquilo C₁-C₄.

- 25 4.- El método de la reivindicación 3, en el que

X es OH, OCF₂H o OCH₂CF₃;

Z es N;

cada R⁵ es independientemente halógeno o CF₃; y

R¹⁰ es metilo o etilo.

- 30 5.- El método de la reivindicación 1, en el que la temperatura está entre 120 °C y 140 °C.

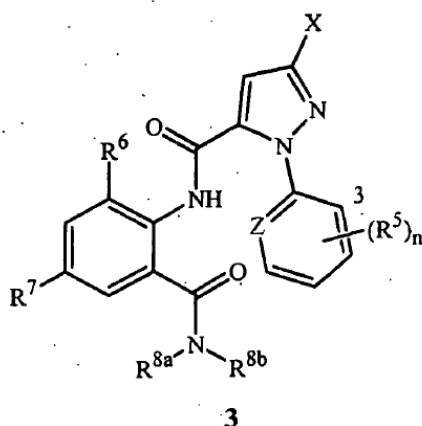
6.- El método de la reivindicación 1, en el que una base se combina con el compuesto de fórmula **2a** antes o después de ponerse en contacto con el bromo, y los equivalentes molares de base con relación al bromo son de 0:1 a 4:1.

5 7.- El método de la reivindicación 1, en el que los equivalentes molares de bromo con relación al compuesto de fórmula **2a** son de 2:1 a 1:1.

8.- El método de la reivindicación 1, en el que un disolvente se combina con el compuesto de fórmula **2a** para formar una mezcla antes de ponerse en contacto con el bromo, y la temperatura es de aproximadamente el punto de ebullición del disolvente.

10 9.- El método de la reivindicación 1, en el que el bromo se añade como un gas al compuesto de fórmula **2a**, y el bromo gaseoso se diluye con un gas inerte.

10.- Un método para preparar un compuesto de fórmula **3**:



en la que

15 X es halógeno, OR³ o haloalquilo C₁-C₄;

Z es N o CR⁹;

R³ es H o haloalquilo C₁-C₄;

cada R⁵ es independientemente halógeno o haloalquilo C₁-C₄;

R⁶ es CH₃, F, Cl o Br; y

20 R⁷ es F, Cl, Br, I, CN o CF₃;

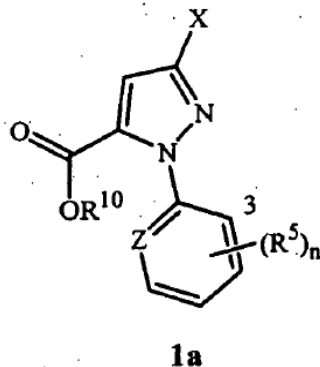
R^{8a} es alquilo C₁-C₄;

R^{8b} es H o CH₃;

R⁹ es H, halógeno o haloalquilo C₁-C₄; y

n es un número entero de 0 a 3;

utilizando un compuesto de fórmula **1a**:



25

en la que R¹⁰ es H o alquilo C₁-C₄; y

el método se caracteriza por preparar el compuesto de fórmula **1a** mediante el método de la reivindicación 1.

11.- El método de la reivindicación 10, en el que

30 Z es N;

cada R⁵ es independientemente Cl, Br o CF₃;

un R⁵ está en la posición 3; y
R¹⁰ es metilo o etilo.

5 12.- El método de la reivindicación 11, en el que
X es Br;
n es 1; y
R⁵ es Cl.