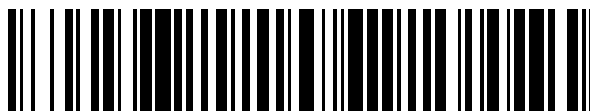


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 888**

51 Int. Cl.:

C07D 231/06 (2006.01)

A01N 43/56 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 231/16 (2006.01)

C07D 231/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2002 E 02752810 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 1417175**

54 Título: **Dihidro-3-halo-1H-pirazol-5-carboxilatos sustituidos, su preparación y uso**

30 Prioridad:

13.08.2001 US 311919 P

19.12.2001 US 341958 P

02.04.2002 US 369660 P

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

12.11.2013

73 Titular/es:

**E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
(100.0%)
1007 Market Street
Wilmington, DE 19898, US**

72 Inventor/es:

**FREUDENBERGER, JOHN HERBERT;
LAHM, GEORGE PHILIP;
SELBY, THOMAS PAUL y
STEVENSON, THOMAS MARTIN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 428 888 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).

DESCRIPCION

Dihidro-3-halo-1H-pirazol-5-carboxilatos sustituidos, su preparación y uso.

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere a nuevos derivados de ácidos carboxílicos de dihidro-1H-pirazoles y pirazoles 3-halo-1-aril-sustituidos. Estos compuestos son útiles para la preparación de ciertos compuestos de antranilamida que son de interés como insecticidas (ver por ejemplo la publicación PCT WO 01/070671).

Antecedentes de la invención

- 10 La publicación Tetrahedron Letters, 1999, 40, 2605-2606 describe la preparación de derivados del ácido 1-fenil-3-bromopirazol-5-carboxílico, que implica la generación de bromonitrilimina reactiva como un producto intermedio. La cicloadición de este producto intermedio con un éster acrílico da un éster de 1-fenil-3-bromo-2-pirazolin-5-carboxilato, que posteriormente se puede oxidar al deseado éster de 1-fenil-3-bromo-2-pirazol-5-carboxilato. Alternativamente, la cicloadición con un éster apropiado da directamente el éster de 1-fenil-3-bromo-2-pirazol-5-carboxilato.

- 15 La patente U.S. 3.153.654 describe la condensación de ciertas arilhidracinas opcionalmente sustituidas (por ejemplo, grupo fenilo o naftilo que están opcionalmente sustituidos con alquilo inferior, alcoxilo inferior o halógeno) con ciertos ésteres del ácido fumárico o maleico para proporcionar derivados de ácidos carboxílicos de 3-pirazolidinona.

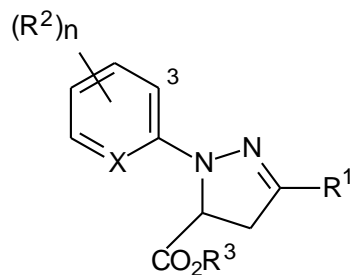
Las publicaciones de patentes japonesas no examinadas 9-316055 y 9-176124 describen la producción de derivados de ésteres de ácido pirazolcarboxílico y derivados de pirazolina, respectivamente, que están sustituidos con alquilo en la posición 1.

- 20 La publicación J. Med. Chem. 2001, 44, 566-578 describe una preparación de ácido 1-(3-cianofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico y su uso en la preparación de inhibidores del factor Xa de la coagulación sanguínea. El documento WO 01/70671 describe antranilamidas para usar en el control de artrópodos.

La presente invención proporciona tecnología útil para preparar convenientemente dihidro-1H-pirazoles y pirazoles 3-halo-5-carboxilato-1-aril-sustituidos.

25 Sumario de la invención

Esta invención se refiere a un compuesto de la fórmula I



I

en la que

R¹ es halógeno

- 30 cada R² es independientemente alquilo(C₁-C₄), alqueno(C₂-C₄), alquino(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alqueno(C₂-C₄), halo-alquino(C₂-C₄), halo-cicloalquilo(C₃-C₆), halógeno, CN, NO₂, alcoxilo(C₁-C₄), halo-alcoxilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-tio, alquil(C₁-C₄)-sulfino, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, alquil(C₁-C₄)-amino, dialquil(C₂-C₈)-amino, cicloalquil(C₃-C₆)-amino, (alquil)cicloalquil(C₃-C₆)-amino, alquilcarbonilo(C₂-C₄), alcoxycarbonilo(C₂-C₆), alquilaminocarbonilo(C₂-C₆), dialquilaminocarbonilo(C₃-C₈) o trialquil(C₃-C₆)-sililo;

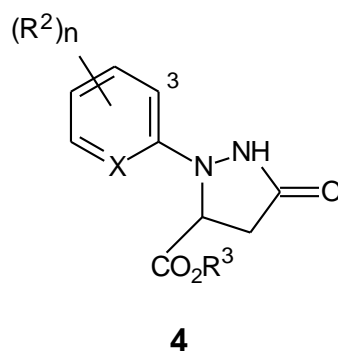
- 35 R³ es H o alquilo(C₁-C₄);

X es N o CR⁴;

R⁴ es H o R²; y

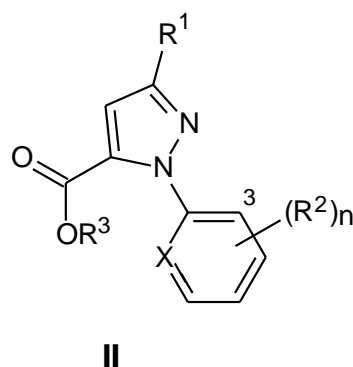
n es 0 a 3, siempre que X es CH entonces n es al menos 1.

Esta invención se refiere también a un método para preparar un compuesto de la fórmula I que comprende (1) tratar un compuesto de la fórmula 4



- 5 (en la que X, R², y n son como se ha descrito anteriormente para la fórmula I y R³ es alquilo(C₁-C₄)) con un agente halogenante para formar un compuesto de la fórmula I; y cuando se preparan compuestos de la fórmula I en la que R³ es H, (2) convertir el compuesto formado en (1) en un compuesto en el que R³ es H.

Este invención se refiere también a un compuesto de la fórmula II



en la que R¹ es halógeno;

- 10 cada R² es independientemente alquilo(C₁-C₄), alquenilo(C₂-C₄), alquinilo(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquenilo(C₂-C₄), halo-alquinilo(C₂-C₄), halo-cicloalquilo(C₃-C₆), halógeno, CN, NO₂, alcoxilo(C₁-C₄), halo-alcoxilo(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)cicloalquil(C₃-C₆)-amino, alquilcarbonilo(C₂-C₄), alcoxycarbonilo(C₂-C₆), alquilaminocarbonilo(C₂-C₆), dialquilaminocarbonilo(C₃-C₈) o trialquil(C₃-C₆)-sililo;

- 15 R³ es alquilo(C₁-C₄);

X es N;

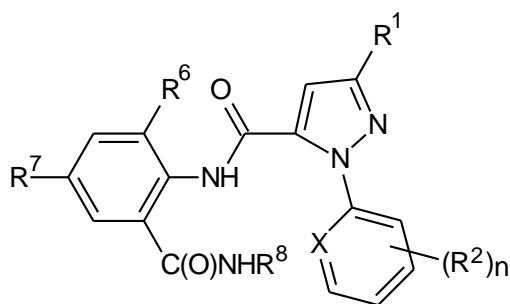
R⁴ es H o R²; y

n es 0 a 3

- 20 y a un método para preparar un compuesto de la fórmula II. El método comprende (3) tratar un compuesto de la fórmula I con un oxidante, opcionalmente en presencia de un ácido, para formar un compuesto de la fórmula II; y cuando un compuesto de la fórmula I en la que R³ es alquilo(C₁-C₄) se usa para preparar un compuesto de la fórmula II en la que R³ es H, (4) convertir el compuesto formado en (2) en un compuesto de la fórmula II en la que R³ es H.

- 25 Esta invención proporciona también compuestos de la fórmula 4 en la que X es N, y su uso en la preparación de compuestos de las fórmulas I y II, en donde X es N (y R², R³ y n se definen como anteriormente para la fórmula I).

Esta invención también incluye un método para preparar un compuesto de la fórmula III.



III

en la que R¹ es halógeno;

5 cada R² es independientemente alquilo(C₁-C₄), alqueno(C₂-C₄), alquinilo(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alqueno(C₂-C₄), halo-alquinilo(C₂-C₄), halo-cicloalquilo(C₃-C₆), halógeno, CN, NO₂, alcoxilo(C₁-C₄), halo-alcoxilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-tío, alquil(C₁-C₄)-sulfinilo, alquil(C₁-C₄)-sulfonilo, alquil(C₁-C₄)-amino, dialquil(C₂-C₈)-amino, cicloalquil(C₃-C₆)-amino, (alquil)cicloalquil(C₃-C₆)-amino, alquilcarbonilo(C₂-C₄), alcoxycarbonilo(C₂-C₆), alquilaminocarbonilo(C₂-C₆), dialquilaminocarbonilo(C₃-C₈) o trialquil(C₃-C₆)-sililo;

X es N o CR⁴;

R⁴ es H, Cl o Br;

10 R⁶ es CH₃, Cl o Br;

R⁷ es F, Cl, Br, I o CF₃;

R⁸ es alquilo(C₁-C₄) y

n es 0, 1, 2 ó 3; siempre que X es CH, entonces n es al menos 1;

15 usando un compuesto de la fórmula II en la que R³ es H. Este método se caracteriza por la preparación del compuesto de la fórmula II por el método como se ha indicado anteriormente.

Descripción detallada de la invención

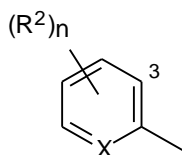
En las enumeraciones anteriores, el término “alquilo”, ya sea usado solo o en palabras compuestas tales como “alquil-tío” o “halo-alquilo”, incluye alquilo de cadena lineal o ramificado tal como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, o los diferentes isómeros de butilo, pentilo o hexilo.

20 “Alqueno” puede incluir alquenos de cadena lineal o ramificados tales como 1-propeno, 2-propeno, y los diferentes isómeros buteno, penteno y hexeno. “Alqueno” incluye también polienos tales como 1,2-propadieno y 2,4-hexadieno. “Alquino” incluye alquinos de cadena lineal o ramificados tales como 1-propino, 2-propino y los diferentes isómeros butino, pentino y hexino. “Alquino” puede incluir también restos formados por múltiples triples enlaces tales como 2,5-hexadieno. “Alcoxilo” incluye, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, n-propiloxilo, isopropiloxilo y los diferentes isómeros de butoxilo, pentoxilo y hexiloxilo. “Alcoxialquilo” se refiere a sustitución de alquilo con alcoxilo. Los ejemplos de “alcoxialquilo” incluyen CH₃OCH₂, CH₃OCH₂CH₂, CH₃CH₂OCH₂, CH₃CH₂CH₂OCH₂ y CH₃CH₂OCH₂CH₂. “Alquiltio” incluye restos alquiltio ramificados o lineales tales como metiltio, etiltio, y los diferentes isómeros de propiltio, butiltio, pentiltio y hexiltio. “Cicloalquilo” incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. “Cicloalquilalquilo” indica un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo e incluye, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentilpropilo y ciclohexilmetilo.

“Cicloalquil-amino” significa que el átomo de nitrógeno amínico está unido a un radical cicloalquilo y un átomo de hidrógeno e incluye grupos tales como ciclopropil-amino, ciclobutil-amino, ciclopentil-amino y ciclohexil-amino. “(Alquil)cicloalquil-amino” significa un grupo cicloalquil-amino en donde el átomo de hidrógeno está sustituido por un radical alquilo; los ejemplos incluyen grupos tales como (alquil)ciclopropil-amino, (alquil)ciclobutil-amino, (alquil)ciclopentil-amino y (alquil)ciclohexil-amino. Preferiblemente el alquilo en (alquil)cicloalquil-amino es alquilo(C₁-C₄), mientras que el cicloalquilo en cicloalquil-amino y (alquil)cicloalquil-amino es cicloalquilo(C₃-C₆).

40 El término “arilo” en esta solicitud se refiere a un anillo o sistema de anillos aromáticos o a un anillo o sistema de anillos heteroaromáticos, cada anillo o sistema de anillos opcionalmente sustituidos. La expresión “sistema de anillos aromáticos” se refiere a carbociclos y heterociclos completamente insaturados en los que al menos un anillo de un sistema de anillos policíclico es aromático. Aromático indica que cada uno de los átomos de anillo está prácticamente en el mismo plano y tiene un orbital-p perpendicular al plano del anillo, y en el que los electrones π

- (4n+2), cuando n es 0 o un entero positivo, están asociados con el anillo para cumplir con 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 policíclico es aromático (por ejemplo fenilo y naftilo). La expresión "anillo o sistema de anillos heteroaromáticos" incluye heterociclos completamente aromáticos y heterociclos en los que al menos un anillo de un sistema de anillos policíclico es aromático y en el que al menos un átomo de anillo no es carbono y puede contener 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y azufre, siempre que cada anillo heteroaromático no contenga más de 4 nitrógenos, no más de 2 oxígenos y no más de 2 azufres (en donde aromático indica que se satisface la regla de Hückel). Los sistemas de anillos heterocíclicos se pueden unir a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible por reemplazamiento de un hidrógeno en dicho carbono o nitrógeno. Más específicamente, el término "arilo" se refiere al resto



en donde R^2 y n se definen como anteriormente y el "3" indica la posición 3 para sustituyentes en el resto.

- El término "halógeno", ya sea solo o en palabras compuestas tales como "halo-alquilo", incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Además, cuando se usa en palabras compuestas tales como "halo-alquilo", dicho alquilo puede estar parcial o totalmente sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de "halo-alquilo" incluyen F_3C , $ClCH_2$, CF_3CH_2 y CF_3CCl_2 . Los términos "halo-alqueno", "halo-alquino", "halo-alcoxilo", y similares, se definen análogamente al término "halo-alquilo". Los ejemplos de "halo-alqueno" incluyen $(Cl)_2C=CHCH_2$ y $CF_3CH_2CH=CHCH_2$. Los ejemplos de "halo-alquino" incluyen $HC\equiv CCHCl$, $CF_3C\equiv C$, $CCl_3C\equiv C$, y $FCH_2C\equiv CCH_2$. Los ejemplos de "halo-alcoxilo" incluyen CF_3O , CCl_3CH_2O , $HCF_2CH_2CH_2O$ y CF_3CH_2O .

Los ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2CH_2CH_3$ y $C(O)CH(CH_3)_2$. Los ejemplos de "alcoxicarbonilo" incluyen $CH_3OC(=O)$, $CH_3CH_2OC(=O)$, $CH_3CH_2CH_2OC(=O)$, $(CH_3)_2CHOC(=O)$ y los diferentes isómeros de butoxi- o pentoxycarbonilo. Los términos "alquilaminocarbonilo" y "dialquilaminocarbonilo" incluyen, por ejemplo, $CH_3NHC(=O)$, $CH_3CH_2NHC(=O)$ y $(CH_3)_2NC(=O)$.

- El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente se indica por el prefijo " C_i-C_j " en el que i y j son números de 1 a 8. Por ejemplo, alquil(C_1-C_3)-sulfonilo indica desde metilsulfonilo a propilsulfonilo. En las anteriores enumeraciones, cuando un compuesto de la fórmula I contiene un anillo heteroaromático todos los sustituyentes están unidos a este anillo a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible por reemplazamiento de un hidrógeno en dicho carbono o nitrógeno.
- Cuando un grupo contiene un sustituyente que puede ser hidrógeno, por ejemplo R^4 , entonces, cuando este sustituyente se considera como hidrógeno se reconoce que esto es equivalente a dicho grupo que no está sustituido.

Algunos compuestos de esta invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen enantiómeros, diastereoisómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Un experto en la técnica entenderá que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede presentar efectos beneficiosos cuando es más abundante con respecto a otro(s) estereoisómero(s) o cuando está separado de otro(s) estereoisómero(s). Además, el técnico experto sabe cómo separar, enriquecer y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. En consecuencia, los compuestos de la invención pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales, o como una forma ópticamente activa.

Preferidos por coste, facilidad de síntesis y/o mayor utilidad son:

- Preferidos 1. Compuestos de la fórmula I en la que
- R^1 es Cl o Br;
 - cada R^2 es independientemente Cl o Br, y un R^2 está en la posición 3; y
 - X es N.
- Preferidos 2. Compuestos de la fórmula I en la que
- R^1 es Cl o Br;
 - X es N; y
 - n es 0.

De interés son los compuestos de la fórmula I (que incluyen, pero no se limitan a, los Preferidos 1) en la que n es 1 a 3.

Preferidos 4. Compuestos de la fórmula II en la que

R¹ es Cl o Br;

5 cada R² es independientemente Cl o Br, y un R² está en la posición 3; y

Preferidos 5. Compuestos de la fórmula II en la que

R¹ es Cl o Br; y

n es 0.

10 De interés son los compuestos de la fórmula II (que incluyen, pero no se limitan a, los Preferidos 4) en donde n es 1 a 3.

Preferidos 6. Compuestos de la fórmula 4 (en la que R³ es alquilo(C₁-C₄)) en la que cada R² es independientemente Cl o Br, y un R² está en la posición 3.

Preferidos 7. Compuestos de la fórmula 4 (en la que R³ es alquilo(C₁-C₄)) en la que n es 0.

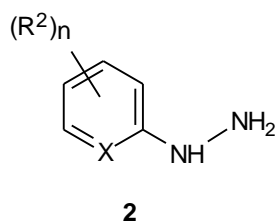
15 De interés son los compuestos de la fórmula 4 (en la que R³ es alquilo(C₁-C₄)) que incluyen, pero no se limitan a, los Preferidos 6, en donde n es 1 a 3.

La posición 3 se identifica por el "3" mostrado en el resto arilo incluido en la fórmula I, fórmula II y fórmula 4 anteriores.

De interés son los compuestos de la fórmula II en la que, cuando R¹ es Cl o Br, n es 1, y R² seleccionado de Cl o Br está en la posición 3. Se incluyen los compuestos en donde n es de 1 a 3.

20 Métodos preferidos son los que comprenden los anteriores compuestos preferidos. Métodos de interés son los que comprenden los compuestos de interés anteriores. De particular interés es un método para preparar un compuesto de la fórmula I en la que n es de 1 a 3; y un método para preparar un compuesto de la fórmula II en la que n es de 1 a 3.

25 Un procedimiento por pasos para preparar compuestos de la fórmula I y fórmula II proporcionado en la presente memoria comprende (a) tratar un compuesto de la fórmula 2

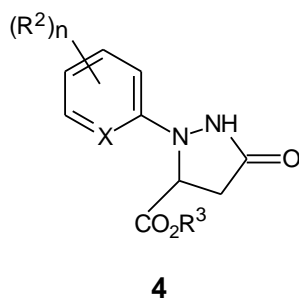


con un compuesto de la fórmula 3



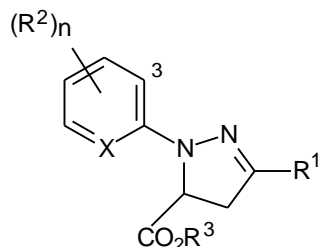
en la que R³ es alquilo(C₁-C₄),

en presencia de una base, para formar un compuesto de la fórmula 4



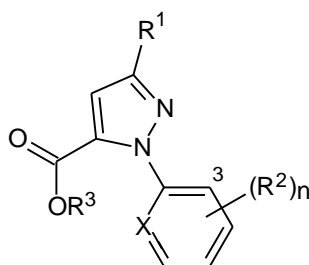
30

en la que X, R² y n se definen como anteriormente y R³ es H o alquilo(C₁-C₄). Los compuestos de la fórmula 4 en la que R³ es alquilo(C₁-C₄) pueden ser entonces (1) tratados con un agente halogenante para formar un compuesto de la fórmula I; y cuando se preparan compuestos de la fórmula I en la que R³ es H, (2) convertir el compuesto formado en (1) en un compuesto en el que R³ es H.



I

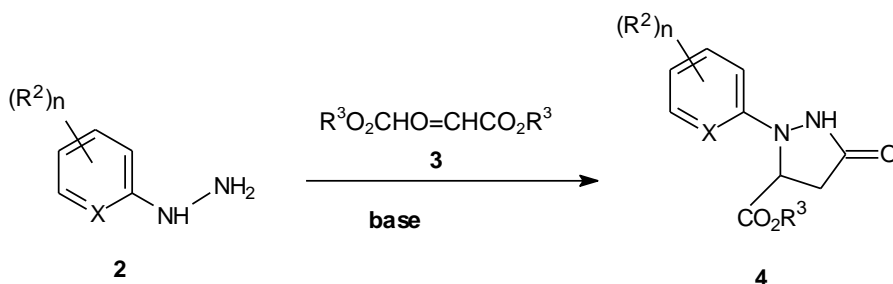
5 El compuesto de la fórmula I preparado en (1) o (2) se puede tratar entonces (3) con un oxidante, opcionalmente en presencia de un ácido, para formar un compuesto de la fórmula II; y cuando los compuestos de la fórmula I en la que R³ es alquilo(C₁-C₄) se usan para preparar compuestos de la fórmula II en la que R³ es H, (4) convertir el compuesto formado en (3) en un compuesto de la fórmula II en la que R³ es H



II

10 El esquema 1 ilustra el paso (a).

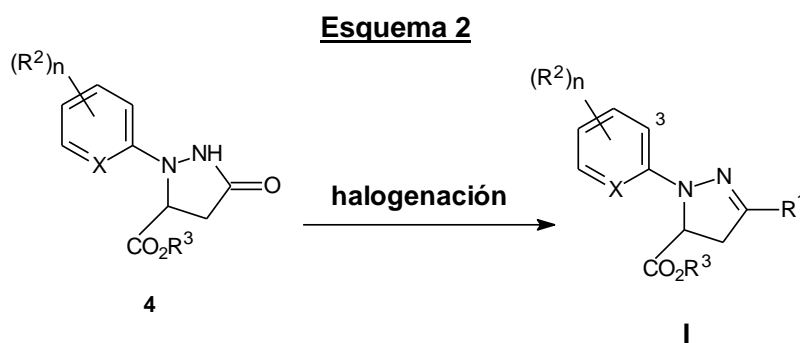
Esquema 1



En el paso (a), un compuesto de la fórmula 2 se trata con un compuesto de la fórmula 3 en la que R³ es alquilo(C₁-C₄) (se puede usar un éster fumarato o éster maleato o una mezcla de éstos) en presencia de una base y un disolvente. La base es típicamente una sal alcóxido metálico, tal como metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico, etóxido potásico, *tert*-butóxido potásico, *tert*-butóxido de litio, y similares. Se deben usar más de 0,5 equivalentes de base frente al compuesto de la fórmula 2, preferiblemente entre 0,9 y 1,3 equivalentes. Se deben usar más de 1,0 equivalentes del compuesto de la fórmula 3, preferiblemente entre 1,0 a 1,3 equivalentes. Se pueden usar disolventes orgánicos polares próticos y polares apróticos, tales como alcoholes, acetonitrilo, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares. Disolventes preferidos son los alcoholes tales como metanol y etanol. Se prefiere especialmente que el alcohol sea el mismo que el que forma el éster fumarato o maleato y la base alcóxido. La reacción típicamente se realiza mezclando el compuesto de la fórmula 2 y la base en el disolvente. La mezcla se puede calentar o enfriar a una temperatura deseada y añadir el compuesto de la fórmula 3 a lo largo de un periodo de tiempo. Típicamente las temperaturas de reacción son entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente usado. Se puede realizar la reacción bajo presión superior a la atmosférica con el fin de

5 aumentar el punto de ebullición del disolvente. Generalmente se prefieren temperaturas entre aproximadamente 30 y 90°C. El tiempo de adición puede ser tan rápido como la transferencia de calor lo permita. Los tiempos de adición típicos son entre 1 minuto y 2 horas. La temperatura de reacción y tiempo de adición óptimos varían dependiendo de las identidades de los compuestos de la fórmula 2 y fórmula 3. Tras la adición, la mezcla de reacción se puede
 10 mantener durante un tiempo a la temperatura de reacción. Dependiendo de la temperatura de reacción, el tiempo de mantenimiento requerido puede ser de 0 a 2 horas. Tiempos de mantenimiento típicos son de aproximadamente 10 a 60 minutos. La masa de reacción se puede acidificar después añadiendo 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 medios de aislamiento, se pueden preparar los compuestos de la fórmula 4 en la que R³ es H o compuestos de la fórmula 4 en la que R³ es alquilo(C₁-C₄). Por ejemplo, un compuesto de la fórmula 4 en la que R³ es alquilo(C₁-C₄) se puede hidrolizar *in situ* a un compuesto de la fórmula 4 en la que R³ es H cuando el agua está presente en la mezcla de reacción. Los compuestos de la fórmula 4 en la que R³ es H se pueden transformar fácilmente en compuestos de la fórmula 4 en la que R³ es alquilo(C₁-C₄) usando métodos de esterificación muy conocidos en la técnica. Se prefieren compuestos de la fórmula 4 en la que R³ es alquilo(C₁-C₄). El producto deseado, un compuesto de la fórmula 4, se puede aislar por métodos conocidos por los expertos en la técnica, tales como cristalización, extracción o destilación.

En el paso (1) como se ilustra en el Esquema 2, un compuesto de la fórmula 4 se trata con un reactivo halogenante normalmente en presencia de un disolvente. Los reactivos halogenantes que se pueden usar incluyen oxihaluros de fósforo, trihaluros de fósforo, pentahaluros de fósforo, cloruro de tionilo, dihalotrialkilfosforanos, dihalodifenilfosforanos, cloruro de oxalilo y fosgeno. Se prefieren oxihaluros de fósforo y pentahaluros de fósforo. Para obtener conversión completa se deben usar al menos 0,33 equivalentes de oxihaluro de fósforo frente al compuesto de la fórmula 4, preferiblemente entre 0,33 y 1,2 equivalentes. Para obtener conversión completa se deben usar al menos 0,20 equivalentes de pentahaluro de fósforo frente al compuesto de la fórmula 4, preferiblemente entre aproximadamente 0,20 y 1,0 equivalentes. Para esta reacción se prefieren compuestos de la fórmula 4 en la que R³ es alquilo(C₁-C₄).



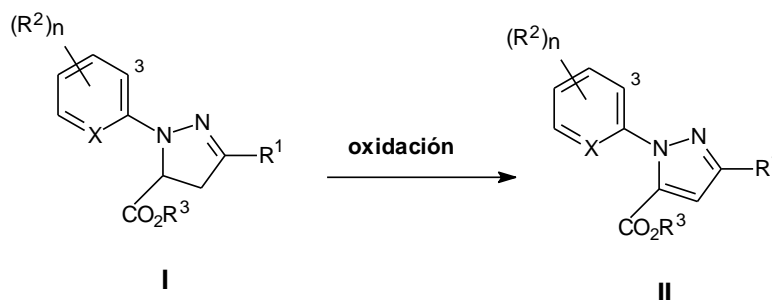
Los disolventes típicos para esta halogenación incluyen alcanos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, clorobutano y similares, disolventes aromáticos tales como benceno, xileno, clorobenceno y similares, éteres tales como tetrahydrofurano, *p*-dioxano, éter dietílico, y similares, y disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, y similares. Opcionalmente se puede añadir una base orgánica, tal como trietilamina, piridina, *N,N*-dimetilaminina o similar. La adición de un catalizador, tal como *N,N*-dimetilformamida, es también una opción. Se prefiere el procedimiento en el que el disolvente es acetonitrilo y está ausente una base. Típicamente, ni una base ni un catalizador se requieren cuando se usa acetonitrilo como disolvente. El procedimiento preferido se realiza mezclando el compuesto de la fórmula 4 en acetonitrilo. El reactivo halogenante se añade después durante un tiempo conveniente y la mezcla se mantiene después a la temperatura deseada hasta que la reacción es completa. La temperatura de reacción es típicamente entre 20°C y el punto de ebullición del acetonitrilo, y el tiempo de reacción es típicamente inferior a 2 horas. La masa de reacción se neutraliza después con una base inorgánica, tal como bicarbonato sódico, hidróxido sódico y similares, o una base orgánica tal como acetato sódico. El producto deseado, un compuesto de la fórmula I, se puede aislar por métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen cristalización, extracción y destilación.

En el paso (2), el compuesto de la fórmula I en la que R³ es alquilo(C₁-C₄), un éster, se puede hidrolizar a un compuesto de la fórmula I en la que R³ es H, un ácido carboxílico. La hidrólisis puede estar catalizada por ácidos, iones metálicos, y por enzimas. Se menciona el yodotrimetilsilano como un ejemplo de un ácido que se puede usar para catalizar la hidrólisis (ver *Advanced Organic Chemistry*, Third Ed., Jerry March, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1985, pp. 334-338 para una revisión de los métodos). Los métodos hidrolíticos catalizados por bases no se recomiendan para la hidrólisis de compuestos de la fórmula I y pueden dar por resultado descomposición. El ácido carboxílico se puede aislar por métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen cristalización, extracción y destilación.

En el paso (3) como se ilustra en el Esquema 3, un compuesto de la fórmula I se trata con un agente oxidante opcionalmente en presencia de ácido. Se prefiere un compuesto de la fórmula I en la que R³ es alquilo(C₁-C₄) (es

decir, un producto preferido del paso (1)) como material de partida para el paso (3). El agente oxidante puede ser peróxido de hidrógeno, peróxidos orgánicos, persulfato potásico, persulfato sódico, persulfato amónico, monopersulfato potásico (por ejemplo, Oxone®) o permanganato potásico. Para obtener conversión completa, se debe usar al menos un equivalente de agente oxidante frente al compuesto de la fórmula I, preferiblemente de aproximadamente uno a dos equivalentes. Esta oxidación se realiza típicamente en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser un éter, tal como tetrahidrofurano, *p*-dioxano y similares, un éster orgánico, tal como acetato de etilo, carbonato de dimetilo y similares, o un disolvente orgánico polar aprótico tal como N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares. Los ácidos adecuados para usar en el paso de la 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 usa, se debe usar en más de 0,1 equivalentes frente al compuesto de la fórmula I. Para obtener conversión completa se deben usar uno a cinco equivalentes de ácido. Para los compuestos de la fórmula I en la que X es CR⁴, el oxidante preferido es peróxido de hidrógeno y la oxidación se realiza preferiblemente en ausencia de ácido. Para los compuestos de la fórmula I en la que X es N, el oxidante preferido es persulfato potásico y la oxidación se realiza preferiblemente en presencia de ácido sulfúrico. La reacción se puede realizar mezclando el compuesto de la fórmula I en el disolvente deseado y, si se usa, el ácido. Se puede añadir entonces el oxidante a una velocidad conveniente. La temperatura de reacción varía típicamente desde un mínimo de aproximadamente 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente con el fin de obtener un tiempo de reacción razonable para completar la reacción, preferiblemente menos de 8 horas. El producto deseado, un compuesto de la fórmula II en la que R³ es alquilo(C₁-C₄), se puede aislar por métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen cristalización, extracción y destilación.

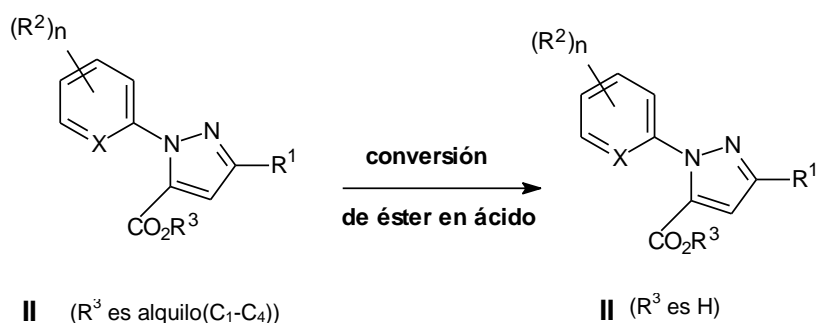
Esquema 3



En el paso (4) como se ilustra en el Esquema 4, un compuesto de la fórmula II en la que R³ es alquilo(C₁-C₄), un éster, se puede convertir en un compuesto de la fórmula II en la que R³ es H, un ácido carboxílico. Los métodos para convertir ésteres en ácidos carboxílicos son muy conocidos por los expertos en la técnica. Los compuestos de la fórmula II (R³ es alquilo(C₁-C₄)) se pueden convertir en compuestos de la fórmula II (R³ es H) por numerosos métodos que incluyen escisión nucleofílica bajo condiciones anhidras o métodos hidrolíticos que implican el uso de ácidos o de bases (ver T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley & Sons, In., New York, 1991, pp. 224-269 para una revisión de los métodos). Para el método del Esquema 4 se prefieren métodos hidrolíticos catalizados por bases. Las bases adecuadas incluyen hidróxidos de metales alcalinos tales como litio, sodio o potasio. Por ejemplo, el éster se puede disolver en una mezcla de agua y un alcohol tal como etanol. Por tratamiento con hidróxido sódico o hidróxido potásico, el éster se saponifica para proporcionar la sal sódica o potásica del ácido carboxílico. La acidificación con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, produce el ácido carboxílico. El ácido carboxílico se puede aislar por métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen cristalización, extracción y destilación.

35

Esquema 4



Se observa que ciertos compuestos de la fórmula I en la que R¹ es halógeno se pueden preparar a partir de otros compuestos de la fórmula I en la que R¹ es un halógeno diferente o es un grupo sulfonato tal como p-toluensulfonato, benenosulfonato y metanosulfonato. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula I en la que R¹ es Br se puede preparar tratando con bromuro de hidrógeno el correspondiente compuesto de la fórmula I en la que R¹ es Cl o p-toluensulfonato. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como dibromometano, diclorometano o acetonitrilo. La reacción se puede realizar a, o cerca de, la presión atmosférica o por encima de la presión atmosférica en un recipiente a presión. Cuando R¹ del compuesto de partida de la fórmula I es un halógeno tal como Cl, la reacción se realiza preferiblemente de tal manera que el haluro de hidrógeno generado de la reacción se separa por burbujeo u otros medios adecuados. La reacción se puede realizar entre aproximadamente 0 y 100°C, lo más convenientemente cerca de la temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 10 a 40°C), y más preferiblemente entre aproximadamente 20 y 30°C. La adición de un catalizador ácido de Lewis (por ejemplo, tribromuro de aluminio para preparar la fórmula I en la que R¹ es Br) puede facilitar la reacción. El producto de la fórmula I se aísla por los métodos habituales conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen extracción, destilación y cristalización.

Los compuestos de partida de la fórmula I en la que R¹ es halógeno se pueden preparar como ya se ha descrito para el Esquema 2.

Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica que usa la descripción precedente puede utilizar la presente invención en toda su extensión. Por tanto los ejemplos siguientes deben interpretarse como meramente ilustrativos, y no limitantes de la descripción en modo alguno. El material de partida para los ejemplos siguientes puede no haber sido preparado necesariamente por una particular ruta preparativa cuyo procedimiento se describe en otros ejemplos. Los porcentajes son en peso, excepto para mezclas de disolventes cromatográficos o donde se indica de otro modo. Las partes y porcentajes para mezclas de disolventes cromatográficos son en volumen a menos que se indique de otro modo. Los espectros ¹H NMR se describen en ppm campo abajo del 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 1

Preparación de 5-oxo-2-fenil-3-pirazolidincarboxilato de etilo (llamado alternativamente 1-fenil-3-pirazolidinona-5-carboxilato de etilo) usando maleato de dietilo.

A un matraz de cuatro bocas, de 300 mL, dotado de un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargaron 80 mL de etanol absoluto, 80,0 mL (0,214 moles) de etóxido sódico al 21% en etanol, y 20,0 mL (0,203 moles) de fenilhidrazina. La disolución de color naranja se trató gota a gota con 40,0 mL (0,247 moles) de maleato de dietilo durante un periodo de aproximadamente 18 minutos. La temperatura de la masa de reacción se elevó desde 25 hasta 38°C durante los primeros 5 minutos de la adición. Se usó un baño de agua de modo intermitente durante el resto de la adición para moderar la temperatura de reacción entre 38-42°C. La disolución resultante de color naranja-rojo se mantuvo bajo condiciones ambientales durante 30 minutos. Después se añadió a un embudo de separación que contenía 20,0 mL (0,349 moles) de ácido acético glacial y 700 mL de agua. La mezcla se extrajo con 250 mL de diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y después se concentró en un evaporador rotatorio. El aceite resultante de color amarillo-negro (52,7 g) se diluyó con 100 mL de éter, con lo cual la cristalización del producto era suficientemente rápida para provocar ebullición suave. La suspensión se mantuvo durante 2 horas bajo condiciones ambientales. Se enfrió después a 0°C aproximadamente. El producto se aisló por filtración, se lavó con 2 x 20 mL de éter frío, y después se secó al aire sobre el filtro durante 15 minutos aproximadamente. El producto consistió en 29,1 g (61%) de un polvo blanco muy cristalino. No se observaron impurezas significativas mediante ¹H NMR. El filtrado se concentró a 20,8 g de un aceite marrón. El análisis del aceite mostró la presencia de 6,4 g (13%) adicionales del producto deseado. Por tanto, el rendimiento global de la reacción fue 74%.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,25 (s, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,00 (t, 1H), 4,61 (dd, 1H), 4,21 (q, 2H), 2,95 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H) 1,25 (t, 3H).

Ejemplo 2

Preparación de 5-oxo-2-fenil-3-pirazolidincarboxilato de etilo (llamado alternativamente 1-fenil-3-pirazolidinona-5-carboxilato de etilo) usando fumarato de dietilo.

A un matraz de cuatro bocas, de 500 mL, dotado de un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargaron 150 mL de etanol absoluto, 15,0 g (0,212 moles) de etóxido sódico al 96% en etanol, y 20,0 mL (0,203 moles) de fenilhidrazina. La mezcla de color naranja se trató gota a gota con 40,0 mL (0,247 moles) de fumarato de dietilo durante un periodo de 75 minutos. La temperatura de la masa de reacción se elevó de 28 a un máximo de 37°C durante la adición, y la temperatura final fue 32°C. La disolución resultante de color naranja un poco turbia se mantuvo bajo condiciones ambientales durante 135 minutos. La mezcla de reacción se vertió después en un embudo de separación que contenía 15,0 mL (0,262 moles) de ácido acético glacial y 700 mL de agua. La mezcla se extrajo con 150 mL de diclorometano. El extracto se secó sobre

sulfato magnésico, se filtró, y después se concentró en un evaporador rotatorio. El aceite resultante de color marrón-amarillo (41,3 g) se diluyó con 100 mL de éter. Se añadieron varios cristales de siembra. La mezcla se mantuvo durante 30 minutos bajo condiciones ambientales. Se enfrió después a 0°C aproximadamente. El producto se aisló por filtración, se lavó con 2 x 10 mL de éter frío, y después se secó al aire sobre el filtro durante 15 minutos aproximadamente. El producto consistió en 9,5 g (20%) de un polvo blanco muy cristalino. No se observaron impurezas significativas mediante ¹H NMR. El filtrado se concentró a 31 g de un aceite marrón. El análisis del aceite mostró la presencia de 7,8 g (16%) adicionales del producto deseado. Por tanto, la selectividad global de la reacción fue 35%.

Ejemplo 3

- 10 Preparación de 5-oxo-2-(2-piridinil)-3-pirazolidincarboxilato de etilo (alternativamente llamado 1-(2-piridinil)-3-pirazolidinona-5-carboxilato de etilo)

A un matraz de cuatro bocas, de 200 mL, dotado de un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargaron 18 mL de etanol absoluto, 18,0 mL (0,0482 moles) de etóxido sódico al 21% en etanol, y 5,00 g (0,0458 moles) de 2-hidrazinopiridina. La disolución se calentó a 34°C. Se trató después gota a gota con 9,0 mL (0,056 moles) de maleato de dietilo durante un periodo de 20 minutos. La temperatura de la masa de reacción se elevó a un máximo de 48°C durante la adición. La disolución resultante de color naranja se mantuvo bajo condiciones ambientales durante 85 minutos. Se vertió después en un embudo de separación que contenía 4,0 mL (0,070 moles) de ácido acético glacial y 300 mL de agua. La mezcla se extrajo con 2 x 50 mL de diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, después se concentró en un evaporador rotatorio. El aceite resultante de color naranja (10,7 g) se sometió a cromatografía flash en una columna de 200 g de gel de sílice usando metanol al 4% en cloroformo como eluyente (fracciones de 50 mL). Las fracciones 9-12 se evaporaron en un evaporador rotatorio para dar 3,00 g de un aceite de color naranja que contenía 77% del producto deseado, 15% de cloroformo y 8% de 2-etoxibutanodioato de dietilo. Las fracciones 13-17 se concentraron para dar 4,75 g de un aceite de color naranja-amarillo que contenía 94% del producto deseado y 6% de cloroformo. Las fracciones 18-21 se concentraron para dar 1,51 g de un aceite de color verde-oliva que contenía 80% del producto deseado y 20% de cloroformo. El rendimiento global del producto deseado fue 8,0 g (74%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,68 (br, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 6,90 (m, 2H), 5,33 (dd, 1H), 4,17 (q, 2H), 3,05 (dd, 1H), 2,48 (dd, 1H), 1,21 (t, 3H).

Ejemplo 4

- 30 Preparación de 2-(2-clorofenil)-5-oxo-3-pirazolidincarboxilato de etilo (alternativamente llamado 1-(2-clorofenil)-3-pirazolidinona-5-carboxilato de etilo)

A un matraz de cuatro bocas, de 250 mL, dotado de un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargaron 40 mL de etanol absoluto, 40,0 mL (0,107 moles) de etóxido sódico al 21% en etanol, y 14,5 g (0,102 moles) de (2-clorofenil)hidracina. La disolución de color púrpura se calentó a 35°C. Después se trató gota a gota con 19,0 mL (0,117 moles) de maleato de dietilo durante un periodo de 23 minutos aproximadamente. Se usó de modo intermitente un baño de agua/hielo a lo largo de la adición para moderar la temperatura de reacción entre 35-40°C. La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos. Después se añadió a un embudo de separación que contenía 10,0 mL (0,175 moles) de ácido acético glacial y 400 mL de agua. La mezcla se extrajo con 2 x 100 mL de diclorometano. El extracto se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y después se concentró en un evaporador rotatorio. El aceite resultante de color marrón oscuro (31,0 g) cristalizó en reposo. El material se suspendió en 100 mL de éter y la suspensión se agitó durante 1 hora aproximadamente. El producto se aisló por filtración, se lavó con 50 mL de éter y después se secó durante una noche a temperatura ambiente a vacío. El producto consistió en 12,5 g (46%) de un polvo cristalino. No se observaron impurezas significativas mediante ¹H NMR. El filtrado se concentró a 16,3 g de un aceite marrón. El análisis del aceite mostró la presencia de 6,7 g (25%) adicionales del producto deseado. Por tanto, la selectividad global de la reacción fue 71%.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 1H), 7,47 (6, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,19 (q, 2H), 3,07 (dd, 1H), 2,29 (d, 1H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 5

- 50 Preparación de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidincarboxilato de etilo (alternativamente llamado 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-pirazolidinona-5-carboxilato de etilo)

A un matraz de cuatro bocas, de 2 L, dotado de un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargaron 250 mL de etanol absoluto y 190 mL (0,504 moles) de etóxido sódico al 21% en etanol. La mezcla se calentó a reflujo a 83°C aproximadamente. Después se trató con 68,0 g (0,474 moles) de 3-cloro-2(1H)-piridinona hidrazona (alternativamente llamado 3-cloro-2-hidrazinopiridina). La mezcla se volvió a calentar a reflujo durante un periodo de 5 minutos. La suspensión amarilla se trató después gota a gota con 88,0 mL (0,544 moles) de maleato de dietilo durante un periodo de 5 minutos. La tasa de ebullición

5 aumentó notablemente durante la adición. Al final de la adición todo el material de partida se había disuelto. La disolución resultante de color rojo-naranja se mantuvo a reflujo durante 10 minutos. Tras ser enfriada a 65°C, la mezcla de reacción se trató con 50,0 mL (0,873 moles) de ácido acético glacial. Se formó un precipitado. La mezcla se diluyó con 650 mL de agua, tras lo cual el precipitado se disolvió. La disolución de color naranja se enfrió en un baño de hielo. El producto comenzó a precipitar a 28°C. La suspensión se mantuvo a aproximadamente 2°C durante 2 horas. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con 3 x 50 mL de etanol acuoso al 40%, y después se secó al aire sobre el filtro durante 1 hora aproximadamente. El producto consistió en 70,3 g (55%) de un polvo muy cristalino de color naranja claro. No se observaron impurezas significativas mediante ¹H NMR.

10 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10,18 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,20 (q, 2H), 2,91 (dd, 1H), 2,35 (d, 1H), 1,22 (t, 3H).

Ejemplo 6

Preparación de 3-cloro-4,5-dihidro-1-fenil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (alternativamente llamado 1-fenil-3-cloro-2-pirazolin-5-carboxilato de etilo)

Ejemplo 6A

15 Usando oxiclورو de fósforo en acetonitrilo en ausencia de base

A un matraz de cuatro bocas, de 500 mL, dotado de un agitador mecánico, termómetro, embudo de adición, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargaron 150 mL de acetonitrilo, 25,0 g (0,107 moles) de 5-oxo-2-fenil-3-pirazolidincarboxilato de etilo, y 11,0 mL (0,118 moles) de oxiclورو de fósforo. La disolución de color amarillo claro se calentó a 78-80°C durante un periodo de 45 minutos. Tras ser enfriada a 54°C, la mezcla resultante de color verde-azulado oscuro se trató gota a gota con una disolución de 25,0 g (0,298 moles) de bicarbonato sódico en 250 mL de agua. Un aceite de color naranja se separó durante los 15 minutos de adición. Tras ser agitada durante 5 minutos aproximadamente, el pH de la mezcla fue aproximadamente 1. Se añadieron 10,0 g (0,119 moles) adicionales de bicarbonato sódico como un sólido durante un periodo de 3 minutos aproximadamente, dando por resultado un pH final de 6 aproximadamente. La mezcla se diluyó con 400 mL de agua, tras lo cual cristalizó el aceite de color naranja. La masa cristalina se rompió con una espátula. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con 4 x 100 mL de agua, y después se secó al aire sobre el filtro durante 2 horas aproximadamente. El producto consistió en 24,5 g (91%) de un polvo de color amarillo claro, cristalino esponjoso. No se observaron impurezas significativas mediante ¹H NMR.

30 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 2,74 (t, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,83 (t, 1H), 5,02 (dd, 1H), 4,14 (q, 2H), 3,68 (dd, 1H), 3,34 (d, 1H), 1,16 (t, 3H).

Ejemplo 6B

Usando oxiclورو de fósforo en cloroformo en ausencia de base

A un matraz de dos bocas, de 100 mL, dotado de un agitador magnético, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargaron 50 mL de cloroformo, 5,00 g (0,0213 moles) de 5-oxo-2-fenil-3-pirazolidincarboxilato de etilo, 2,10 mL (0,0225 moles) de oxiclورو de fósforo, y 2 gotas de *N,N*-dimetilformamida. La disolución de color rojo-naranja se calentó a reflujo a 64°C durante un periodo de 60 minutos. La mezcla resultante, un líquido de color amarillo-marrón y sólidos gomosos de color verde oscuro, se calentó a reflujo durante 140 minutos. Después se diluyó con 100 mL de diclorometano y se transfirió a un embudo de separación. La disolución se lavó dos veces con 50 mL de bicarbonato sódico acuoso al 6%. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, después se concentró en un evaporador rotatorio. El producto no purificado consistió en 1,50 g de un aceite de color naranja, que cristalizó al dejarlo en reposo. El análisis del producto no purificado mediante ¹H NMR mostró que era aproximadamente 65% de producto deseado y 35% de material de partida. El rendimiento del producto deseado fue por tanto 18% aproximadamente.

Ejemplo 6C

45 Usando oxiclورو de fósforo en cloroformo en presencia de trietilamina

A un matraz de dos bocas, de 100 mL, dotado de un agitador magnético, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargaron 20 mL de cloroformo 2,00 g (0,00854 moles) de 5-oxo-2-fenil-3-pirazolidincarboxilato de etilo, 1,30 mL (0,00933 moles) de trietilamina, 2 gotas de *N,N*-dimetilformamida, y 0,0850 mL (0,00912 moles) de oxiclورو de fósforo. Una reacción inmediata y vigorosa tuvo lugar cuando se añadió el oxiclورو de fósforo. La mezcla se calentó a reflujo a 64°C durante 25 minutos. La disolución resultante de color amarillo se diluyó con 50 mL de agua y después se trató con 3,0 g (0,036 moles) de bicarbonato sódico sólido. La mezcla de dos fases se agitó durante 50 minutos bajo condiciones ambientales. Se transfirió después a un embudo de separación y se diluyó con 100 mL de diclorometano. La capa orgánica se separó y después se lavó sucesivamente con 50 mL de ácido clorhídrico acuoso al 5,5% y 50 mL de carbonato sódico acuoso al 3,8%. La capa orgánica lavada se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y después se concentró en un evaporador rotatorio.

El producto no purificado consistió en 1,90 g de un aceite de color amarillo, que cristalizó al dejarlo en reposo. El análisis del producto no purificado mediante ^1H NMR mostró que era aproximadamente 94% de producto deseado, 2% de material de partida y 2% de una impureza no identificada. El rendimiento del producto deseado fue, por tanto, 83% aproximadamente.

5 Ejemplo 7

Preparación de 3-cloro-4,5-dihidro-1-(2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (alternativamente llamado 1-(2-piridinil)-3-cloro-2-pirazolin-5-carboxilato de etilo)

A un matraz de cuatro bocas, de 250 mL, dotado de un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargaron 50 mL de acetonitrilo, 4,70 g (0,0188 moles) de 5-oxo-2-(2-piridinil)-3-pirazolidincarboxilato, y 2,00 mL (0,0215 moles) de oxiclورو de fósforo. La mezcla se auto-calentó de 22 a 33°C. Se tomó una muestra tras ser mantenida durante 60 minutos bajo condiciones ambientales. El análisis mediante ^1H NMR mostró una conversión de 70% del material de partida en el producto deseado. La mezcla se calentó a reflujo a 85°C durante 80 minutos. La manta calefactora se retiró. La disolución resultante de color amarillo-naranja se diluyó con 50 mL de agua. Después se trató gota a gota con 3,9 g (0,049 moles) de sosa cáustica acuosa al 50%, dando por resultado un pH de 7,5 aproximadamente. Tras ser agitada durante 20 minutos, el pH de la mezcla cayó a 3 aproximadamente. Se añadieron 3,0 g (0,038 moles) adicionales de sosa cáustica acuosa al 50%, tras lo cual el pH aumentó a 9,0 aproximadamente. Se añadió una pequeña cantidad de ácido clorhídrico concentrado para ajustar el pH a 7,5 aproximadamente. La mezcla neutralizada se transfirió a un embudo de separación que contenía 300 mL de agua y 100 mL de diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y después se concentró en un evaporador rotatorio. El producto consistió en 4,10 g (84%) de un aceite amarillo pálido, que cristalizó al dejarlo en reposo. Las únicas impurezas apreciables observadas por ^1H NMR eran 1,0% de material de partida y 0,6% de acetonitrilo.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,18 (d, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,65 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 1,14 (t, 3H).

25 Ejemplo 8

Preparación de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (alternativamente llamado 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-cloro-2-pirazolin-5-carboxilato de etilo)

A un matraz de cuatro bocas, de 2 L, dotado de un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargaron 1000 mL de acetonitrilo, 91,0 g (0,337 moles) de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidincarboxilato de etilo, y 35,0 mL (0,375 moles) de oxiclورو de fósforo. Tras añadir el oxiclورو de fósforo, la mezcla se auto-calentó de 22 a 25°C y se formó un precipitado. La suspensión de color amarillo claro se calentó a reflujo a 83°C durante un periodo de 35 minutos, tras lo cual el precipitado se disolvió. La disolución resultante de color naranja se mantuvo a reflujo durante 45 minutos, tras lo cual se convirtió en negra-verdosa. El condensador de reflujo se sustituyó con una cabeza de destilación, y 650 mL de disolvente se separaron por destilación. Un segundo matraz de cuatro bocas, de 2 L, dotado de agitador mecánico se cargó con 130 g (1,55 moles) de bicarbonato sódico y 400 mL de agua. La mezcla de reacción concentrada se añadió a la suspensión de bicarbonato sódico durante un periodo de 15 minutos. La mezcla resultante de dos fases se agitó vigorosamente durante 20 minutos, tiempo en el que el desprendimiento de gas había cesado. La mezcla se diluyó con 250 mL de diclorometano y después se agitó durante 50 minutos. La mezcla se trató con 11 g de Celita 545® de tierra de diatomeas y después se filtró para separar una sustancia negra alquitranosa que inhibía la separación de fases. Como el filtrado era lento para separarse en fases distintas, se diluyó con 200 mL de diclorometano y 200 mL de agua y se trató con otros 15 g de Celita 545®. La mezcla se filtró, y el filtrado se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica más pesada de color verde oscuro se separó. Una capa densa de la interfase, de 50 mL, se volvió a filtrar y después se añadió a la capa orgánica. La disolución orgánica (800 mL) se trató con 30 g de sulfato magnésico y 12 de gel de sílice y la suspensión se agitó magnéticamente durante 30 minutos. La suspensión se filtró para separar el sulfato magnésico y gel de sílice, que se había convertido en color azul-verdoso oscuro. La torta del filtro se lavó con 100 mL de diclorometano. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El producto consistió en 92,0 g (93%) de un aceite de color ámbar oscuro. Las únicas impurezas apreciables observadas por ^1H NMR fueron 1% de material de partida y 0,7% de acetonitrilo.

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

Ejemplo 9

Preparación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5 carboxilato de etilo (alternativamente llamado 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-bromo-2-pirazolin-5-carboxilato de etilo)

55 Ejemplo 9A

Usando oxibromuro de fósforo

A un matraz de cuatro bocas, de 1 L, dotado de un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargaron 400 mL de acetonitrilo, 50,0 g (0,185 moles) de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidincarboxilato de etilo, y 34,0 g (0,119 moles) de oxibromuro de fósforo. La suspensión de color naranja se calentó a reflujo a 83°C durante un periodo de 20 minutos. La disolución turbia resultante de color naranja se mantuvo a reflujo durante 75 minutos, tiempo en el que se había formado un precipitado cristalino denso de color canela. El condensador de reflujo se sustituyó con una cabeza de destilación, y se recogieron 300 mL de un destilado turbio incoloro. A un segundo matraz de cuatro bocas, de 1 L, dotado de un agitador mecánico se cargaron 45 g (0,54 moles) de bicarbonato sódico y 200 mL de agua. La mezcla de reacción concentrada se añadió a la suspensión de bicarbonato sódico durante un periodo de 5 minutos. La mezcla resultante de dos fases se agitó vigorosamente durante 5 minutos, tiempo en el que el desprendimiento de gas había cesado. La mezcla se diluyó con 200 mL de diclorometano, y después se agitó durante 75 minutos. La mezcla se trató con 5 g de Celita 545®, y después se filtró para separar una sustancia alquitranosa de color marrón. El filtrado se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica de color marrón (400 mL) se separó, y después se trató con 15 g de sulfato magnésico y 2,0 g de carbón activo Darco G60. La suspensión resultante se agitó magnéticamente durante 15 minutos y después se filtró para separar el sulfato magnésico y el carbón. El filtrado verde se trató con 3 g de gel de sílice y se agitó durante varios minutos. El gel de sílice azul-verde oscuro se separó por filtración y el filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El producto consistió en 58,6 g (95%) de un aceite de color ámbar claro, que cristalizó al dejarlo en reposo. La única impureza apreciable observada mediante ¹H NMR fue 0,3% de acetonitrilo.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,12 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,60 (dd, 1H), 3,29 (dd, 1H), 1,15 (t, 3H).

Ejemplo 9B

Usando pentabromuro de fósforo

A un matraz de cuatro bocas, de 1 L, dotado de un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargaron 330 mL de acetonitrilo, 52,0 g (0,193 moles) de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidincarboxilato de etilo, y 41,0 g (0,0952 moles) de pentabromuro de fósforo. La suspensión de color naranja se calentó a reflujo a 84°C durante un periodo de 20 minutos. La mezcla resultante de color rojo ladrillo se mantuvo a reflujo durante 90 minutos, tiempo en el que se había formado un precipitado cristalino denso de color canela. El condensador de reflujo se sustituyó con una cabeza de destilación, y se recogieron 220 mL de un destilado turbio incoloro. A un segundo matraz de cuatro bocas, de 1 L, dotado de un agitador mecánico se cargaron 40 g (0,48 moles) de bicarbonato sódico y 200 mL de agua. La mezcla de reacción concentrada se añadió a la suspensión de bicarbonato sódico durante un periodo de 5 minutos. La mezcla resultante de dos fases se agitó vigorosamente durante 10 minutos, tiempo en el que el desprendimiento de gas había cesado. La mezcla se diluyó con 200 mL de diclorometano, y después se agitó durante 10 minutos. La mezcla se trató con 5 g de Celita 545® y después se filtró para separar una sustancia púrpura alquitranosa. La torta del filtro se lavó con 50 mL de diclorometano. El filtrado se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica de color rojo-púrpura (400 mL) se separó, se trató después con 15 g de sulfato magnésico y 2,2 g de carbón activo Darco G60. La suspensión se agitó magnéticamente durante 40 minutos. La suspensión se filtró para separar el sulfato magnésico y el carbón. El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio. El producto consistió en 61,2 g (95%) de un aceite de color ámbar oscuro, que cristalizó al dejarlo en reposo. La única impureza apreciable observada por ¹H NMR fue 0,7% de acetonitrilo.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,12 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,60 (dd, 1H), 3,29 (dd, 1H), 1,15 (t, 3H).

Ejemplo 10

Preparación de 3-cloro-1-fenil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (alternativamente llamado 1-fenil-3-cloropirazol-5-carboxilato de etilo)

Ejemplo 10A

Usando peróxido de hidrógeno

A un matraz de dos bocas, de 100 mL, dotado de un agitador magnético, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargaron 1,50 g (0,00594 moles) de 3-cloro-4,5-dihidro-1-fenil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo y 15 mL de acetonitrilo. La mezcla se calentó a 80°C. Se trató después con 0,700 mL (0,00685 moles) de peróxido de hidrógeno acuoso al 30%. La mezcla se mantuvo a 78-80°C durante 5 horas. La masa de reacción se añadió después a 70 mL de agua. El producto precipitado se aisló mediante filtración, y después se lavó con 15 mL de agua. La torta húmeda se disolvió en 100 mL de diclorometano. La disolución se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró después en un evaporador rotatorio. El producto consistió en 1,24 g (79% aproximadamente) de un aceite de color naranja, que cristalizó al dejarlo en reposo. El producto fue de aproximadamente 95% de pureza basada en ¹H NMR.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7,50 (s, 5H), 7,20 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 1,14 (t, 3H).

Ejemplo 10B

Usando dióxido de manganeso

5 A un matraz de dos bocas, de 100 mL, dotado de un agitador magnético, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargaron 3,00 g (0,0119 moles) de 3-cloro-4,5-dihidro-1-fenil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, 25 mL de cloroformo, and 2,50 g (0,0245 moles) de dióxido de manganeso activo. La mezcla se calentó a reflujo a 62°C durante un periodo de 1 hora. El análisis de una muestra de la masa de reacción mediante ¹H NMR mostró aproximadamente 6% de conversión del material de partida, principalmente en el 1-fenil-3-cloropirazol-5-carboxilato de etilo deseado. La mezcla se mantuvo durante otras 5 horas a reflujo. El análisis de una segunda muestra mostró 9% aproximadamente de conversión.

10 Ejemplo 10C

Usando hipoclorito sódico

15 A un matraz de dos bocas, de 100 mL, dotado de un agitador magnético, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargaron 1,00 g (0,00396 moles) de 3-cloro-4,5-dihidro-1-fenil-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, 10 mL de acetonitrilo, 0,55 g (0,0040 moles) de dihidrogenofosfato sódico monohidrato, y 5,65 g (0,00398 moles) de hipoclorito sódico acuoso al 5,25%. La disolución de color naranja se mantuvo bajo condiciones ambientales durante 85 minutos. El análisis de una muestra de la masa de reacción mediante ¹H NMR mostró 71% aproximadamente de conversión del material de partida en dos productos principales. La disolución se calentó a 60°C durante 60 minutos. El análisis de una segunda muestra no mostró aumento de la conversión a partir de la primera muestra. La mezcla de reacción se trató con 3,00 g (0,00211 moles) adicionales de hipoclorito sódico acuoso al 5,25%. Tras ser mantenida durante 60 minutos a 60°C, la masa de reacción se añadió a 100 mL de agua. La mezcla se extrajo con 100 mL de diclorometano. El extracto se separó, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y después se concentró en un evaporador rotatorio. El producto no purificado consistió en 0,92 g de un aceite de color rojo-naranja. La ¹H NMR mostró que el producto no purificado consistía principalmente en 3-cloro-1-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (alternativamente llamado 1-(4-clorofenil)-3-cloro-2-pirazolin-5-carboxilato de etilo) y 3-cloro-1-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (alternativamente llamado 1-(2-clorofenil)-3-cloro-2-pirazolin-5-carboxilato de etilo) en una relación de 2:1. El isómero se pudo separar por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 10% en hexanos como eluyente.

25 ¹H NMR para 3-cloro-1-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (DMSO-*d*₆) δ 7,28 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 5,08 (dd, 1H), 4,14 (q, 2H), 3,71 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 1,16 (t, 3H). ¹H NMR para 3-cloro-1-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-1*H* pirazol-5-carboxilato de etilo (DMSO-*d*₆) δ 7,41 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 5,22 (dd, 1H), 3,90 (q, 2H), 3,68 (dd, 1H), 3,38 (dd, 1H), 0,91 (t, 3H).

Ejemplo 11

Preparación de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (alternativamente llamado 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-cloropirazol-5-carboxilato de etilo)

35 A un matraz de cuatro bocas, de 2 L, dotado de un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargaron 99,5 g (0,328 moles) de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo de 95% de pureza, 1000 mL de acetonitrilo y 35,0 mL (0,661 moles) de ácido sulfúrico al 98%. La mezcla se auto-calentó de 22 a 35°C al añadir el ácido sulfúrico. Tras ser agitada durante varios minutos, la mezcla se trató con 140 g (0,518 moles) de persulfato potásico. La suspensión se calentó a reflujo a 84°C durante 4,5 horas. La suspensión resultante de color naranja se filtró mientras estaba todavía caliente (50-65°C) para separar un fino precipitado blanco. La torta del filtro se lavó con 50 mL de acetonitrilo. El filtrado se concentró a aproximadamente 500 mL en un evaporador rotatorio. Un segundo matraz de cuatro bocas, de 2 L, dotado de un agitador mecánico se cargó con 1250 mL de agua. La masa de reacción concentrada se añadió al agua durante un periodo de 5 minutos aproximadamente. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con 3 x 125 mL de acetonitrilo acuoso al 25%, se lavó una vez con 100 mL de agua, y después se secó durante una noche a vacío a temperatura ambiente. El producto consistió en 79,3 g (82%) de un polvo cristalino de color naranja. Las únicas impurezas apreciables observadas mediante ¹H NMR fueron aproximadamente 1,9% de agua y 0,6% de acetonitrilo.

45 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 8,59 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,16 (q, 2H), 1,09 (t, 3H).

Ejemplo 12

50 Preparación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (alternativamente llamado 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-bromopirazol-5-carboxilato de etilo)

55 A un matraz de cuatro bocas, de 1 L, dotado de un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargaron 40,2 g (0,121 moles) de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, 300 mL de acetonitrilo y 13,0 mL (0,245 moles) de ácido sulfúrico al 98%. La mezcla se auto-calentó de 22 a 36°C al añadir el ácido sulfúrico. Tras ser agitada durante varios minutos, la mezcla se trató con 48,0

g (0,178 moles) de persulfato potásico. La suspensión se calentó a reflujo a 84°C durante 2 horas. La suspensión resultante de color naranja se filtró mientras estaba todavía caliente (50-65°C) para separar un precipitado blanco. La torta del filtro se lavó con 2 x 50 mL de acetonitrilo. El filtrado se concentró a aproximadamente 200 mL en un evaporador rotatorio. Un segundo matraz de cuatro bocas, de 1 L, dotado de un agitador mecánico se cargó con 400 mL de agua. La masa de reacción concentrada se añadió al agua durante un periodo de 5 minutos aproximadamente. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con 100 mL de acetonitrilo acuoso al 20%, se lavó con 75 mL de agua, y después se secó al aire en el filtro durante 1 hora. El producto consistió en 36,6 g (90%) de un polvo cristalino de color naranja. Las únicas impurezas apreciables observadas mediante ¹H NMR fueron aproximadamente 1% de un producto desconocido y 0,5% de acetonitrilo.

10 ¹H NMR (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 13

Preparación de ácido 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (alternativamente llamado ácido 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-cloropirazol-5-carboxílico)

15 A un matraz de cuatro bocas, de 1 L, dotado de un agitador mecánico, termómetro, y entrada de nitrógeno se cargaron 79,3 g (0,270 moles) de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo al 97,5%, 260 mL de metanol, 140 mL de agua, y 13,0 g (0,325 moles) de glóbulos de hidróxido sódico. La mezcla se auto-calentó de 22 a 35°C y el material de partida comenzó a disolverse al añadir el hidróxido sódico. Tras ser agitado durante 45 minutos bajo condiciones ambientales, todo el material de partida se había disuelto. La disolución resultante de color naranja-marrón oscuro se concentró a 250 mL aproximadamente en un evaporador rotatorio. La mezcla de reacción concentrada se diluyó después con 400 mL de agua. La disolución acuosa se extrajo con 200 mL de éter. La capa acuosa se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 1 L dotado de un agitador magnético. Después la disolución se trató gota a gota con 36,0 g (0,355 moles) de ácido clorhídrico concentrado durante un periodo de 10 minutos aproximadamente. El producto se aisló mediante filtración, se volvió a suspender con 2 x 200 mL de agua, se lavó con cobertura una vez con 100 mL de agua, y después se secó al aire sobre el filtro durante 1,5 horas. El producto consistió en 58,1 g (83%) de un polvo cristalino de color marrón claro. Aproximadamente 0,7% de éter fue la única impureza apreciable observada mediante ¹H NMR.

25 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,95 (brs, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H).

Ejemplo 14

30 Preparación de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-5-carboxílico (alternativamente llamado ácido 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-bromopirazol-5-carboxílico)

35 A un matraz de cuatro bocas, de 300 mL, dotado de un agitador mecánico, termómetro y entrada de nitrógeno se cargaron 25,0 g (0,0756 moles) 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1*H*-pirazol-carboxilato de etilo de 98,5% de pureza, 75 mL de metanol, 50 mL de agua, y 3,30 g (0,0825 moles) de glóbulos de hidróxido sódico. La mezcla se auto-calentó de 29 a 34°C y el material de partida comenzó a disolverse al añadir el hidróxido sódico. Tras ser agitado durante 90 minutos bajo condiciones ambientales, todo el material de partida se había disuelto. La disolución resultante de color naranja oscuro se concentró a 90 mL aproximadamente en un evaporador rotatorio. La mezcla de reacción concentrada se diluyó después con 160 mL de agua. La disolución acuosa se extrajo con 100 mL de éter. La capa acuosa se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 500 mL dotado de un agitador magnético. Después la disolución se trató gota a gota con 8,50 g (0,0839 moles) de ácido clorhídrico concentrado durante un periodo de 10 minutos aproximadamente. El producto se aisló mediante filtración, se volvió a suspender con 2 x 40 mL de agua, se lavó con cobertura una vez con 25 mL de agua, y después se secó al aire sobre el filtro durante 2 horas. El producto consistió en 20,9 g (91%) de un polvo cristalino de color canela. Las únicas impurezas apreciables observadas mediante ¹H NMR fueron aproximadamente 0,8% de un producto desconocido y 0,7% de éter.

40 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 13,95 (br s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H).

45 Ejemplo 15

Preparación de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo a partir de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo usando bromuro de hidrógeno

50 Se hizo pasar bromuro de hidrógeno a través de una disolución de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo (8,45 g, 29,3 mmoles) en dibromometano (85 mL). Después de 90 minutos se terminó el flujo de gas, y la mezcla de reacción se lavó con disolución acuosa de bicarbonato sódico (100 mL). La fase orgánica se secó y evaporó bajo presión reducida para dar el producto del título como un aceite (9,7 g, 99% de rendimiento), que cristalizó al dejarlo en reposo.

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

El siguiente Ejemplo 16 ilustra la preparación de 1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-3-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo, que se puede usar para preparar 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-carboxilato de etilo por procedimientos similares al descrito en el Ejemplo 15.

Ejemplo 16

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

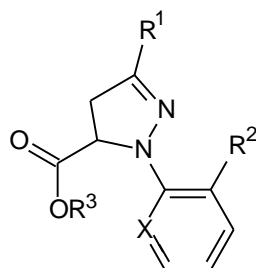
Se añadió gota a gota trietilamina (3,75 g, 37,1 mmoles) a una mezcla de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidincarboxilato de etilo (10,0 g, 37,1 mmoles) y cloruro de *p*-toluensulfonilo (7,07 g, 37,1 mmoles) en diclorometano (100 mL) a 0°C. Se añadieron porciones adicionales de cloruro de *p*-toluensulfonilo (0,35 g, 1,83 mmoles) y trietilamina (0,19 g, 1,88 mmoles). Después la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó después 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 como un aceite (13,7 g, 87% de rendimiento), que formó cristales lentamente. El producto recristalizado en acetato de etilo/hexanos fundió a 99,5-100°C.

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

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

Por los procedimientos descritos en la presente memoria junto con métodos conocidos en la técnica, se pueden preparar los siguientes compuestos de las Tablas 1 a 3. Las siguientes abreviaturas se usan en las Tablas: *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 y *t*-Bu es butilo terciario.

TABLA 1

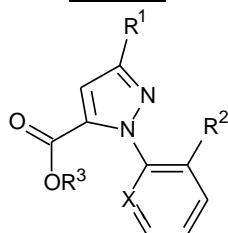
R¹ es Cl

<u>X es N</u>				<u>X es CH</u>				<u>X es CCl</u>				<u>X es CBr</u>			
<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr
Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr
Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu
Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

R¹ es Br

<u>X es N</u>				<u>X es CH</u>				<u>X es CCl</u>				<u>X es CBr</u>			
<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr
Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr
Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu
Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

TABLA 2



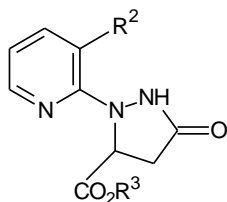
R¹ es Cl

<u>X es N</u>				<u>X es CH</u>				<u>X es CCl</u>				<u>X es CBr</u>			
<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr
Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr
Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu
Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

R¹ es Br

<u>X es N</u>				<u>X es CH</u>				<u>X es CCl</u>				<u>X es CBr</u>			
<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr
Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr
Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu
Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

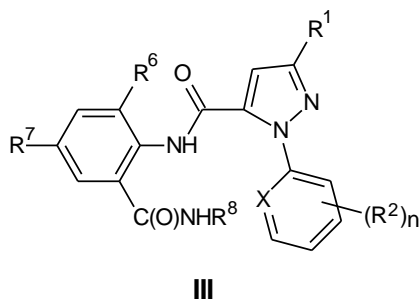
TABLA 3



<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	Me	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	Me	Br	<i>i</i> -Pr	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	Et	Cl	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	Et	Br	<i>n</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

Utilidad

Los compuestos de las fórmulas I, II y 4 son útiles como compuestos intermedios sintéticos par preparar un compuesto de la fórmula III



III

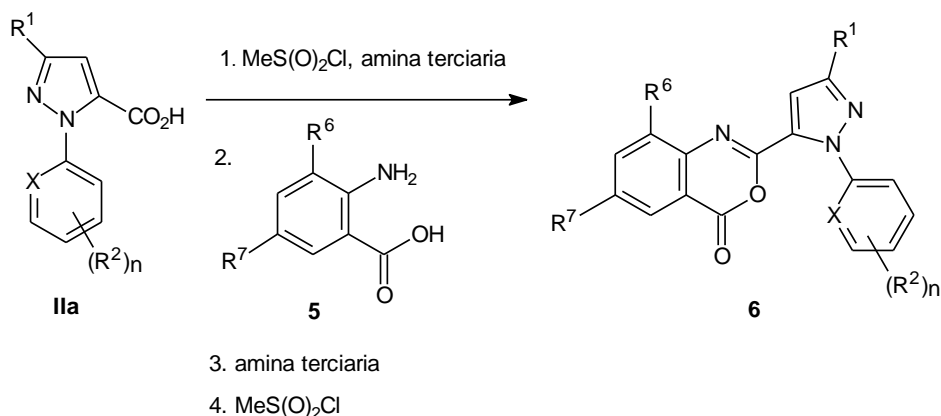
- 5 en la que X, R¹, R² y n se definen como anteriormente, R⁶ es CH₃, Cl o Br; R⁷ es F, Cl, Br, I o CF₃; y R⁸ es alquilo(C₁-C₄).

Los compuestos de la fórmula III son útiles como insecticidas.

Los compuestos de la fórmula III se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula II (y a su vez a partir de compuestos de la fórmula 4 y I) por los procedimientos resumidos en los Esquemas 5-7.

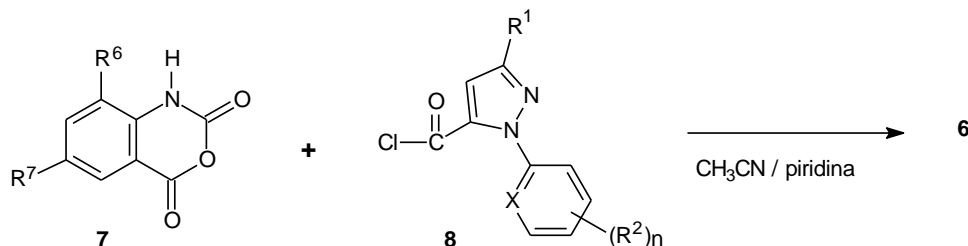
- La copulación de un ácido pirazolcarboxílico de la fórmula **IIa** (un compuesto de la fórmula **II** en la que R^3 es H) con un ácido antranílico de la fórmula **5** proporciona la benzoxazinona de la fórmula **6**. En el Esquema 5 se prepara una benzoxazinona de la fórmula **6** directamente mediante adición secuencial de cloruro de metanosulfonilo en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o piridina a un ácido pirazolcarboxílico de la fórmula **IIa**, seguido por la adición de un ácido antranílico de la fórmula **5**, seguido por una segunda adición de amina terciaria y cloruro de metanosulfonilo. Este procedimiento proporciona generalmente buenos rendimientos de benzoxazinona.

Esquema 5



- El esquema **6** representa una preparación alternativa para benzoxazinonas de la fórmula **6** que implica copulación de un cloruro de ácido pirazólico de la fórmula **8** con un anhídrido isatoico de la fórmula **7** para proporcionar la benzoxazinona de la fórmula **6** directamente.

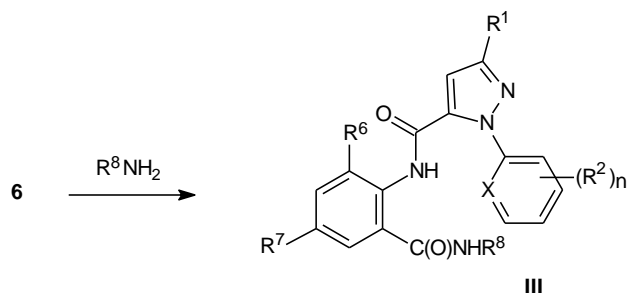
Esquema 6



Disolventes tales como piridina o piridina/acetonitrilo son adecuados para esta reacción. Los cloruros de ácido de la fórmula **8** se encuentran disponibles a partir de los correspondientes ácidos de la fórmula **IIa** por procedimientos conocidos tales como cloración con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo.

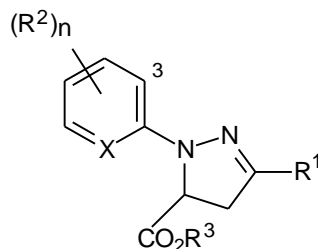
- Los compuestos de la fórmula **III** se pueden preparar por la reacción de benzoxazinonas de la fórmula **6** con alquil(C_1 - C_4)-aminas como se resume en el Esquema 7. La reacción puede realizarse en ausencia de disolventes o en una variedad de disolventes adecuados que incluyen tetrahidrofurano, éter dietílico, diclorometano o cloroformo con temperaturas óptimas que varían 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 benzoxazinonas ver Jakobsen et al., *Biorganic and Medicinal Chemistry* 2000, 8, 2095-2103 y referencias citadas en esta publicación. Ver también Coppola, J. *Heterocyclic Chemistry* 1999, 36, 563-588.

Esquema 7



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



I

en la que

5 R¹ es halógeno

10 cada R² es independientemente alquilo(C₁-C₄), alqueno(C₂-C₄), alquino(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alqueno(C₂-C₄), halo-alquino(C₂-C₄), halo-cicloalquilo(C₃-C₆), halógeno, CN, NO₂, alcoxilo(C₁-C₄), haloalcoxilo(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)cicloalquil(C₃-C₆)-amino, alquilcarbonilo(C₂-C₄), alcoxycarbonilo(C₂-C₆), alquilaminocarbonilo(C₂-C₆), dialquilaminocarbonilo(C₃-C₈) o trialquil(C₃-C₆)-sililo;

R³ es H o alquilo(C₁-C₄);

X es N o CR⁴;

R⁴ es H o R²; y

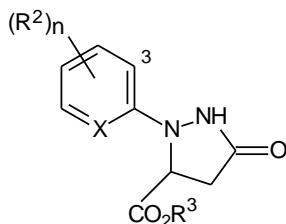
n es 0 a 3, siempre que X es CH entonces n es al menos 1.

15 2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que n es 1 a 3.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R¹ es Cl o Br; cada R² es independientemente Cl o Br, y un R² está en la posición 3; y X es N.

4. Un método para preparar un compuesto de la reivindicación 1 que comprende

(1) tratar un compuesto de la fórmula 4



4

20 en la que R³ es alquilo(C₁-C₄); con un agente halogenante para formar un compuesto de la fórmula I; y cuando se preparan compuestos de la fórmula I en la que R³ es H

(2) convertir el compuesto formado en (1) en un compuesto en el que R³ es H.

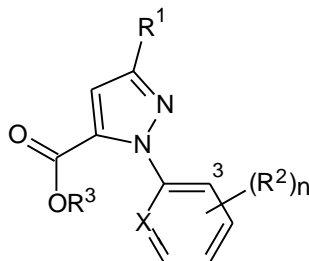
5. El método de la reivindicación 4 en el que n es 1 a 3.

25 6. El método de la reivindicación 4 en el que R¹ es Cl o Br; cada R² es independientemente Cl o Br, y un R² está en la posición 3; R³ es alquilo(C₁-C₄); y X es N.

7. El método de la reivindicación 6 en el que el agente halogenante es un oxihaluro de fósforo o un pentahaluro de fósforo.

8. El método de la reivindicación 7 en el que el paso (1) se realiza en ausencia de una base usando acetonitrilo como disolvente.

9. Un compuesto de la fórmula II



II

en la que

5 R¹ es halógeno;

10 cada R² es independientemente alquilo(C₁-C₄), alquenilo(C₂-C₄), alquinilo(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquenilo(C₂-C₄), halo-alquinilo(C₂-C₄), halo-cicloalquilo(C₃-C₆), halógeno, CN, NO₂, alcoxilo(C₁-C₄), halo-alcoxilo(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)cicloalquil(C₃-C₆)-amino, alquilcarbonilo(C₂-C₄), alcoxicarbonilo(C₂-C₆), alquilaminocarbonilo(C₂-C₆), dialquilaminocarbonilo(C₃-C₈) o trialquil(C₃-C₆)-sililo;

R³ es alquilo(C₁-C₄);

X es N; y

n es 0 a 3.

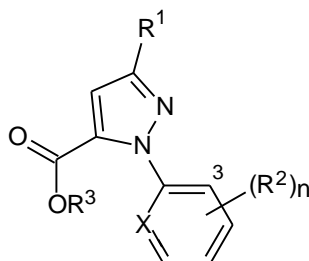
10. Un compuesto de la reivindicación 9 en el que n es 1 a 3.

15 11. Un compuesto de la reivindicación 9 en el que

R¹ es Cl o Br; y

cada R² es independientemente Cl o Br, y un R² está en la posición 3.

12. Un método para preparar un compuesto de la fórmula II



II

en la que

20 R¹ es halógeno;

25 cada R² es independientemente alquilo(C₁-C₄), alquenilo(C₂-C₄), alquinilo(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquenilo(C₂-C₄), halo-alquinilo(C₂-C₄), halo-cicloalquilo(C₃-C₆), halógeno, CN, NO₂, alcoxilo(C₁-C₄), halo-alcoxilo(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)cicloalquil(C₃-C₆)-amino, alquilcarbonilo(C₂-C₄), alcoxicarbonilo(C₂-C₆), alquilaminocarbonilo(C₂-C₆), dialquilaminocarbonilo(C₃-C₈) o trialquil(C₃-C₆)-sililo;

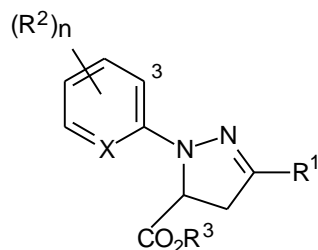
R³ es H o alquilo(C₁-C₄);

X es N o CR⁴;

R⁴ es H o R²; y

n es 0 a 3, siempre que X es CH entonces n es al menos 1;

comprendiendo el método (3) tratar un compuesto de la fórmula I



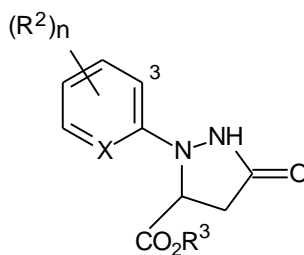
I

5

con un oxidante, opcionalmente en presencia de un ácido, para formar un compuesto de la fórmula II; y cuando un compuesto de la fórmula I en la que R³ es alquilo(C₁-C₄) se usa para preparar un compuesto de la fórmula II en la que R³ es H,

(4) convertir el compuesto formado en (3) en un compuesto de la fórmula II en la que R³ es H.

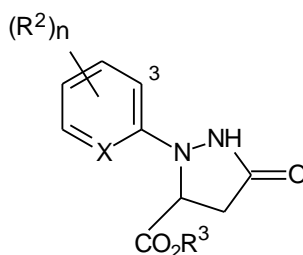
- 10 13. El método de la reivindicación 12 en el que n es 1 a 3.
14. El método de la reivindicación 12 en el que el oxidante es peróxido de hidrógeno o una sal de persulfato.
15. El método de la reivindicación 14 en el que X es CR⁴; y el oxidante es peróxido de hidrógeno.
16. El método de la reivindicación 14 en el que X es N; el oxidante es persulfato potásico; y el paso (3) se realiza en presencia de ácido sulfúrico.
- 15 17. El método de la reivindicación 12 en el que en la fórmula I en la que R¹ es Cl o Br, cada R² es independientemente Cl o Br, y un R² está en la posición 3; R³ es alquilo(C₁-C₄); y X es N.
18. El método de la reivindicación 12 en el que el compuesto de la fórmula I se prepara por un método que comprende (1) tratar un compuesto de la fórmula 4



4

en la que R₃ es alquilo(C₁-C₄);

- 20 con un agente halogenante para formar un compuesto de la fórmula I; y cuando se preparan compuestos de la fórmula I en la que R³ es H
- (2) convertir el compuesto formado en (1) en un compuesto en el que R³ es H.
19. Un compuesto de la fórmula 4

**4**

en la que

- 5 cada R^2 es independientemente alquilo(C₁-C₄), alqueno(C₂-C₄), alquino(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alqueno(C₂-C₄), halo-alquino(C₂-C₄), halo-cicloalquilo(C₃-C₆), halógeno, CN, NO₂, alcoxilo(C₁-C₄), haloalcoxilo(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)cicloalquil(C₃-C₆)-amino, alquilcarbonilo(C₂-C₄), alcoxycarbonilo(C₂-C₆), alquilaminocarbonilo(C₂-C₆), dialquilaminocarbonilo(C₃-C₈) o trialquil(C₃-C₆)-sililo;

X es N;

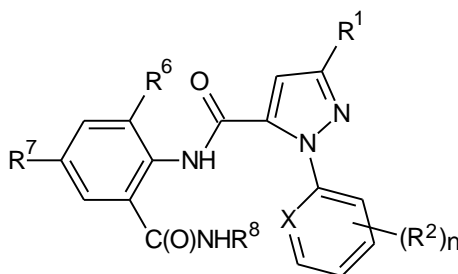
R^3 es H o alquilo(C₁-C₄); y

n es 0 a 3.

- 10 20. Un compuesto de la reivindicación 19 en el que n es 1 a 3.

21. Un compuesto de la reivindicación 19 en el que cada R^2 es independientemente Cl o Br, y un R^2 está en la posición 3.

22. Un método para preparar un compuesto de la fórmula III

**III**

- 15 en la que

R^1 es halógeno;

- 20 cada R^2 es independientemente alquilo(C₁-C₄), alqueno(C₂-C₄), alquino(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alqueno(C₂-C₄), halo-alquino(C₂-C₄), halo-cicloalquilo(C₃-C₆), halógeno, CN, NO₂, alcoxilo(C₁-C₄), haloalcoxilo(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)cicloalquil(C₃-C₆)-amino, alquilcarbonilo(C₂-C₄), alcoxycarbonilo(C₂-C₆), alquilaminocarbonilo(C₂-C₆), dialquilaminocarbonilo(C₃-C₈) o trialquil(C₃-C₆)-sililo;

X es N o CR⁴;

R^4 es H, Cl o Br;

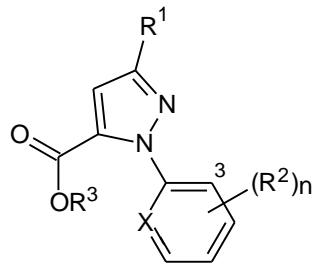
R^6 es CH₃, Cl o Br;

- 25 R^7 es F, Cl, Br, I o CF₃;

R^8 es alquilo(C₁-C₄) y

n es 0, 1, 2 ó 3; siempre que X es CH entonces n es al menos 1;

usando un compuesto de la fórmula II



II

en la que R³ es H; **caracterizado por:**

la preparación de dicho compuesto de la fórmula II por el método de la reivindicación 12.

- 5 23. El método de la reivindicación 22 en el que n es 1 a 3.