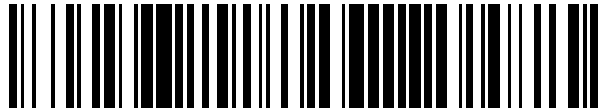


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 427**

51 Int. Cl.:

C07D 231/38 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2010 E 10707918 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2443093**

54 Título: **Proceso para la preparación de derivados de pirazol**

30 Prioridad:

16.03.2009 EP 09155198

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

11.12.2013

73 Titular/es:

**MERIAL LIMITED (100.0%)
3239 Satellite Blvd.
Duluth, GA 30096 , US**

72 Inventor/es:

**DOCHNAHL, MAXIMILIAN;
SUKOPP, MARTIN y
KORTE, ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

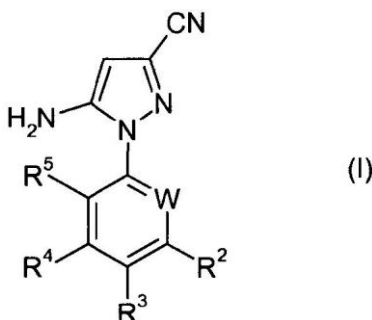
ES 2 433 427 T3

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

Proceso para la preparación de derivados de pirazol.

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a un nuevo proceso para la preparación de derivados de pirazol de fórmula (I),



10 en la que

W es nitrógeno o CR¹

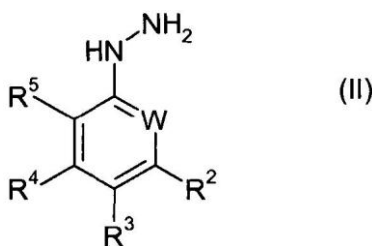
15 R¹, R², R⁴ y R⁵ se elige cada uno de independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, R⁷S(O)_n, nitro, ciano y pentafluorotio;

20 R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, R⁷S(O)_n, nitro, ciano, pentafluorotio o fenilo, que no están sustituidos o están sustituidos por de 1 a 5 miembros del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, R⁷S(O)_n, nitro, ciano y pentafluorotio, que son iguales o diferentes;

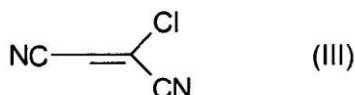
R⁷ es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆; y

n es 0, 1 ó 2;

25 caracterizado porque las hidracinas de fórmula (II)



30 en la que W, R², R³, R⁴ y R⁵ son según se definió para los derivados de pirazol de fórmula (I), se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula (III)



35 **[0002]** Los pirazoles (I) resultantes son importantes intermedios en la producción de 5-amino-1-fenil-3-ciano derivados de pirazol pesticidamente activos. Un derivado especialmente importante, 5-amino-1-fenil-3-ciano-pirazol, es el comercializado insecticida fipronilo.

40 **[0003]** Una forma de preparar algunos pirazoles de fórmula (I) a partir de sus respectivas hidracinas se ha descrito, entre otros, en el documento WO98/39302. Según las enseñanzas de este documento, en una primera etapa, las hidracinas se hacen reaccionar con fumaronitrilo (trans CN-CH=CH-CN) para dar el intermedio 2-arilhidracinosuccinonitrilos. Estos 2-arilhidracinosuccinonitrilos pueden oxidarse en una segunda etapa a 2-arilhidrazonosuccinonitrilos, seguido, en una tercera etapa, de una ciclación con objeto de producir los pirazoles de fórmula (I).

45 Esta secuencia de reacción tiene varios inconvenientes:

(a) consiste en tres etapas, asociadas con una considerable inversión para el potencial dimensionamiento para la elaboración técnica del producto;

5 (b) el rendimiento de la primera etapa, y por lo tanto, el rendimiento global, es bajo (según los ejemplos, de sólo el 45 al 63 por ciento para la primera etapa);

10 (c) los agentes oxidantes preferidos para la segunda etapa son sales de metales de transición que son difíciles de eliminar del producto de reacción hasta el punto de que cumplan con los requisitos de registro de productos agroquímicos tales como el fipronilo.

[0004] El documento WO99/54288 aspira a preparar 3-arilhidrazonopropionitrilos de cadena abierta a partir de hidracinas. Los primeros pueden entonces ser opcionalmente derivatizados y transformarse, entre otros, en 5-aminopirazoles. Esta transformación requiere que las etapas de reacción adicionales:

15 (a) la adición de HCN para introducir un grupo ciano en la cadena, produciendo compuestos 2-arilhidracinosuccinonitrilos, seguido de

20 (b) la oxidación a los 2-arilhidrazonosuccinonitrilos ciano-sustituidos, y

(c) la ciclación para dar los pirazoles.

25 Este proceso en cuatro etapas hacia los pirazoles de fórmula (I) es especialmente poco favorable con respecto a su bajo rendimiento ya que, por ejemplo, la reacción con HCN trabaja con un rendimiento de sólo aproximadamente el 40 por ciento.

30 **[0005]** El documento DE3612939 enseña una síntesis en dos etapas de derivados de pirazoles que, al contrario que los pirazoles de fórmula (I), no portan un grupo ciano en la posición 3 del anillo de pirazol. Esta síntesis en dos etapas implica la reacción de hidracinas con $\text{CH}_2=\text{CH-CN}$ en una primera etapa, y la oxidación más una ciclación en presencia de una base en una segunda etapa. No hay ninguna sugerencia o enseñanza sobre (a), cómo podría evitarse la etapa de oxidación, y (b) como podría introducirse el grupo ciano en la posición 3 del anillo de pirazol.

35 **[0006]** El documento WO04/005245 se refiere a la preparación de derivados de maleonitrilo y fumaronitrilo, con la aspiración de reducir el número de etapas sintéticas necesarias para llegar a los 5-aminopirazoles 4-sulfenilados a partir de las hidracinas. También, en el ejemplo 1, se describe una síntesis en una etapa de un derivado 5-amino-3-ciano pirazol a partir de las respectivas hidracinas con dicianoacetileno. Aunque el rendimiento de esta etapa es satisfactorio, la preparación del reactante dicianoacetileno está acompañada generalmente por bajos rendimientos, y requiere unas temperaturas muy bajas y cuestiones preventivas frente a la explosión (véase, por ejemplo, J. Org. Chem. 1945, 10, pág. 149, y J. Org. Chem. 1957, 22, pág. 1171). Esto es muy desfavorable con respecto a un posible dimensionamiento.

45 **[0007]** Era un objeto de la presente invención proporcionar un proceso de preparación de compuestos de pirazol (I). Específicamente, era un objeto proporcionar un proceso de preparación nuevo y mejorado de compuestos de pirazol (I) que implica un número reducido de etapas sintéticas. Además, era un objeto proporcionar un proceso de preparación nuevo y mejorado de compuestos de pirazol (I) con un rendimiento global incrementado. También era un objeto proporcionar un proceso de preparación nuevo y mejorado de compuestos de pirazol (I), proceso que emplea materiales de partida fácilmente disponibles.

50 **[0008]** Consecuentemente, se encontró el proceso inventivo definido al principio. Sorprendentemente, la reacción de los derivados de la hidracina (II) con los compuestos (III) dio los deseados derivados de pirazol (I) en un proceso en una etapa con un excelente rendimiento global.

55 **[0009]** Los compuestos (III) pueden usarse en forma del isómero cis (cloromaleonitrilo) o del isómero trans (clorofumaronitrilo), o de mezclas de los mismos. Con respecto al proceso inventivo, se prefiere el uso de una mezcla de cloromaleonitrilo y clorofumaronitrilo.

[0010] Los sustituyentes tienen los siguientes significados:

60 El término halógeno representa en cada caso flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor, cloro o bromo, preferiblemente cloro o flúor.

65 El término "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada con de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente de 1 a 4 grupos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetil-propilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo,

2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo y sus isómeros. Alquilo C₁-C₄ significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimeteleto.

5 El término "haloalquilo C₁-C₆", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada con de 1 a 6 átomos de carbono (según se mencionó anteriormente), en el que alguno o todos los átomos de hidrógeno de estos grupos puede ser sustituido por átomos de halógeno, según se mencionó anteriormente, por ejemplo, haloalquilo C₁-C₄, tales como clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, pentafluoroetilo y similares.

15 El término "alcoxi C₁-C₆", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificada con de 1 a 6 átomos de carbono (según se mencionó anteriormente) que está unido mediante un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos incluyen alcoxi C₁-C₆ tales como metoxi, etoxi, OCH₂-C₂H₅, OCH(CH₃)₂, n-butoxi, OCH(CH₃)-C₂H₅, OCH₂-CH(CH₃)₂, OC(CH₃)₃, n-pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetilpropoxi, 1-etilpropoxi, n-hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi, 1-etil-2-metil-propoxi y similares.

25 El término "haloalcoxi C₁-C₆", según se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi C₁-C₆ según se mencionó anteriormente en el que los átomos de hidrógeno son parcialmente o completamente sustituidos por flúor, cloro, bromo y/o yodo, es decir, por ejemplo, haloalcoxi C₁-C₆ tales como clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-yodoetoxi; 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2-tricloroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 2-bromopropoxi, 3-bromopropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 3,3,3-tricloropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 1-(fluorometil)-2-fluoroetoxi, 1-(clorometil)-2-cloroetoxi, 1-(bromometil)-2-bromoetoxi, 4-fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, nonafluorobutoxi, 5-fluoro-1-pentoxi, 5-cloro-1-pentoxi, 5-bromo-1-pentoxi, 5-yodo-1-pentoxi, 5,5,5-tricloro-1-pentoxi, undecafluoropentoxi, 6-fluoro-1-hexoxi, 6-cloro-1-hexoxi, 6-bromo-1-hexoxi, 6-yodo-1-hexoxi, 6,6,6-tricloro-1-hexoxi o dodecafluoro-hexoxi, en particular clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

[0011] Con respecto al proceso inventivo, los sustituyentes de los compuestos de fórmulas (I) y (II) tienen preferiblemente los siguientes significados:

40 W es nitrógeno o CR¹, preferiblemente CR¹.

R¹ y R⁵ se eligen preferiblemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, más preferiblemente de entre halógeno y haloalquilo C₁-C₄, aún más preferiblemente de entre cloro, flúor y trifluorometilo, muy preferiblemente de entre cloro.

45 R² y R⁴ preferiblemente son hidrógeno.

R³ es preferiblemente halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, o pentafluorotio, más preferiblemente alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o pentafluorotio, aún más preferiblemente haloalquilo C₁-C₄, y muy preferiblemente trifluorometilo.

[0012] Algunos sustituyentes adicionales preferidos son:

55 W es nitrógeno o CR¹

R¹ y R⁵ se eligen cada uno independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄;

R² y R⁴ son hidrógeno; y

60 R³ es halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, o pentafluorotio.

[0013] Más preferiblemente, los sustituyentes de los compuestos de fórmulas (I) y (II) tienen los siguientes significados:

65 W es C-Cl

R¹ y R⁵ son halógeno, preferiblemente cloro;

R² y R⁴ son hidrógeno; y

5 R³ es haloalquilo C₁-C₄, preferiblemente trifluorometilo.

[0014] En una forma de realización especialmente preferida se proporciona un proceso para la preparación de 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo mediante la reacción de los compuestos (III) con (2,6-dicloro-4-trifluorometilfenil)-hidracina.

10

[0015] La reacción se realiza preferiblemente en presencia de una base inorgánica u orgánica.

15

[0016] Algunas bases inorgánicas adecuadas son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de calcio, óxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como óxido de litio, óxido de sodio, óxido de calcio y óxido de magnesio, hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, hidruro de potasio e hidruro de calcio, carbonatos de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como carbonato de litio, carbonato de potasio y carbonato de calcio, y también bicarbonatos de metales alcalinos, tales como bicarbonato sódico. Las bases inorgánicas preferidas son alcóxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos. En una forma de realización más preferida, la base inorgánica se elige de entre metóxido o etóxido de sodio o de potasio. Más preferiblemente, se usa metóxido de sodio.

20

[0017] Cuando la base es una base inorgánica, se usan preferiblemente alcoholes como disolventes.

25

[0018] La base también puede ser una base de Lewis, tal como tri-n-butilfosfina, trifenilfosfina, óxido de trifenilfosfina o trietilfosfito, preferiblemente óxido de trifenilfosfina.

[0019] Preferiblemente, la base es una base orgánica.

30

[0020] La base orgánica es ventajosamente una base de amina, es decir, una base en la que el sitio de basicidad es un átomo de nitrógeno.

35

[0021] Preferiblemente, la base de amina es una alquil-, alquenil- o alquinilamina, o una arilamina o una amina heterocíclica aromática secundaria o terciaria. Más preferiblemente, la base de amina es una alquil-, alquenil- o alquinilamina, o una arilamina o una amina heterocíclica aromática.

40

[0022] "Alquilamina" se define en este documento como un átomo de nitrógeno que porta 1, 2 ó 3 grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con de 1 a 10 átomos de carbono que pueden ser iguales o diferentes. "Alquenilamina" se define en este documento como un átomo de nitrógeno que porta 1, 2 ó 3 grupos alquenilo de cadena lineal o ramificada con de 2 a 10 átomos de carbono, que pueden ser iguales o diferentes. "Alquinilamina" se define en este documento como un átomo de nitrógeno que porta 1, 2 ó 3 grupos alquinilo de cadena lineal o ramificada con de 2 a 10 átomos de carbono, que pueden ser iguales o diferentes.

45

[0023] Los grupos alquilo con de 1 a 10 átomos de carbono son grupos hidrocarbonados saturados ramificados o no ramificados con de 1 a 10 átomos de carbono, tales como, y preferiblemente, alquilo C₁-C₆, por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo y 1-etil-2-metilpropilo. Los grupos alquenilo con de 2 a 10 átomos de carbono son grupos hidrocarbonados insaturados lineales o ramificados con de 2 a 10 átomos de carbono y un doble enlace en cualquier posición, tales como, y preferiblemente, alquenilo C₂-C₆, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo; 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

50

55

60

65

[0024] Los grupos alquinilo con de 2 a 10 átomos de carbono son grupos hidrocarbonados insaturados lineales o

ramificados con de 2 a 10 átomos de carbono y un triple enlace en cualquier posición, tales como, y preferiblemente, alquino C_2-C_6 , por ejemplo, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

5 **[0025]** Los grupos alquilo o alqueno, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un sistema anular insaturado o parcialmente insaturado, cíclico o bicíclico, con de 3 a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno, puede contener de 1 a 3 heteroátomos adicionales elegidos de entre oxígeno, nitrógeno o azufre, preferiblemente de entre nitrógeno, tales como pirrolidina, piperidina, morfina, piperacina, DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), o DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno), lo
10 más preferiblemente sistemas anulares bicíclicos tales como DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) y DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno).

[0026] Estos grupos alquilo, alqueno o alquino que incluyen los sistemas anulares cíclicos o bicíclicos pueden estar adicionalmente sustituidos con de 1 a 5 grupos elegidos de entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , y dialquil(C_1-C_6) amina, o con fenilo, piridilo, 1-naftilo o 2-naftilo, grupos arilo que también pueden estar sustituidos con de 1 a 3 grupos elegidos de entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , o dialquil(C_1-C_6) amina.

[0027] "Arlamina" significa un átomo de nitrógeno que está sustituido con al menos un grupo arilo, especialmente con grupos fenilo, bifenilo, piridilo, 1-naftilo o 2-naftilo que pueden estar adicionalmente sustituidos con de 1 a 3 grupos elegidos de entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 y dialquil(C_1-C_6) amina.

[0028] Las aminas heterocíclicas son sistemas anulares mono y bicíclicos aromáticos de 5 a 10 miembros que, además del átomo de nitrógeno de la base de amina, pueden contener de 1 a 3 heteroátomos elegidos de entre oxígeno, nitrógeno, azufre, en las que al menos 1 átomo de carbono debe estar incorporado en el sistema anular, tales como: pirrol, imidazol, pirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,3,4-triazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, 1,2,3,4-tetrazol, indol, indazol, isoindol, bencimidazol, benzoisoxazol, benzoisotiazol, benzopirazol, benzotiadiazol, benzotriazol, carbazol, piridina, 4-(dimetilamino) piridina, 2-picolina, 3-picolina, 4-picolina, 5-etil-2-metilpiridina, 2-etilpiridina, 2,3-lutidina, 2,4-lutidina, 2,5-lutidina, 2,6-lutidina, 3,4-lutidina, 3,5-lutidina, 2,4,6-colidina, 2,3,5-colidina, piracina, pirimidina, piridacina, 1,3,5-triacina, 1,2,4-triacina, 1,2,4,5-tetracina, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, 1,5-naftiridina, 1,6-naftiridina, 1,7-naftiridina, 1,8-naftiridina, ftalacina, piridopirimidina, purina o pteridina.

[0029] Las bases de aminas aromáticas heterocíclicas preferiblemente no están sustituidas, pero pueden estar sustituidas con de 1 a 3 grupos elegidos de entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , y dialquil(C_1-C_6) amina, o con fenilo, bifenilo, piridilo, 1-naftilo, o 2-naftilo, grupos arilo que pueden estar sustituidos con de 1 a 3 grupos elegidos de entre halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , o dialquil(C_1-C_6) amina), preferiblemente con alquilo C_1-C_3 .

[0030] Algunas bases de aminas aromáticas heterocíclicas preferidas son piridina, 4-(dimetilamino) piridina, 2-picolina, 3-picolina, 4-picolina, 5-etil-2-metilpiridina, 2-etilpiridina, 2,3-lutidina, 2,4-lutidina, 2,5-lutidina, 2,6-lutidina, 3,4-lutidina, 3,5-lutidina, 2,4,6-colidina, 2,3,5-colidina, pirimidina, piracina, piperacina, 1,3,5-triacina, quinolina, isoquinolina, N-metilimidazol y N-metilpirazol.

[0031] Algunas bases de aminas aromáticas heterocíclicas más preferidas son 2-picolina, 3-picolina, 4-picolina, 5-etil-2-metilpiridina, 2-etilpiridina, 2,3-lutidina, 2,4-lutidina, 2,5-lutidina, 2,6-lutidina, 3,4-lutidina, 3,5-lutidina, 2,4,6-colidina y 2,3,5-colidina. Las bases más preferidas se eligen de entre 2,6-lutidina y 2,4,6-colidina.

[0032] Preferiblemente, la base de amina se elige de entre aminas secundarias o terciarias (incluyendo aminas aromáticas heterocíclicas), lo más preferiblemente de entre aminas terciarias (incluyendo aminas aromáticas heterocíclicas). También, preferiblemente, la base es una base de amina terciaria en la que el átomo de nitrógeno no porta sustituyente o únicamente un sustituyente elegido de entre metilo o etilo.

[0033] Las bases de amina terciaria preferidas son, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, triisopropilamina, N,N-diisopropilmetilamina, tributilamina, N,N-dimetiletalamina, N,N-dietilmetilamina, N,N-dimetilpropilamina, N,N-dimetilciclohexilamina, N,N-dimetilbencilamina, N,N-diisopropiletalamina, trietanolamina, N-metildietanolamina, N-etildietanolamina, N-butildietanolamina, N,N-dimetiletanolamina, N,N-dietiletanolamina, DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno), DBN (1,5-diazabicyclo [4.3.0]non-5-eno), N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, N-metilpirrolidina, N-metilpiperidina, N-metilmorfina o N-etilmorfina.

[0034] Algunas bases de amina terciaria aún más preferidas son trietilamina, tripropilamina, triisopropilamina, N,N-diisopropilmetilamina, N,N-diisopropiletalamina, DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano), DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) o DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno).

[0035] Las bases de amina terciaria más preferidas son N,N-diisopropiletalamina, DBU (1,8-

diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) o DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno).

[0036] También, preferiblemente, la base es una base con impedimento estérico.

5 **[0037]** Las bases con impedimento estérico se definen por tener al menos un átomo de carbono secundario, terciario o cuaternario unido directamente a uno de sus sitios de basicidad, o compuestos en los que el sitio de basicidad es parte de un doble enlace. Preferiblemente, la base con impedimento estérico es una base de amina con impedimento estérico, en la que el sitio de basicidad es un átomo de nitrógeno. Más preferiblemente, la base con impedimento estérico se elige de entre las aminas terciarias.

10 **[0038]** También, en una forma de realización muy preferida, el átomo de nitrógeno básico está incorporado en un sistema π aromático de 6 ó 10 electrones, dando lugar a una menor basicidad del átomo de nitrógeno

15 **[0039]** Las bases más preferidas se eligen de entre las aminas aromáticas heterocíclicas.

[0040] También pueden usarse mezclas de las bases mencionadas anteriormente.

20 **[0041]** Generalmente, la proporción molar del compuesto de fórmula (II):base es desde aproximadamente 1:0,01 hasta aproximadamente 1:10. Preferiblemente, se usan entre 0,5 y 7 equivalentes molares de base con respecto a los compuestos (II), más preferiblemente se usan entre 0,75 y 5 equivalentes molares, y lo más preferiblemente entre 1,0 y 2 equivalentes molares. La base también puede usarse como un disolvente.

25 **[0042]** La reacción puede realizarse con unas proporciones molares entre la hidracina de fórmula (II) y los compuestos de fórmula (III) de desde 1:0,1 hasta 1:10. Preferiblemente, se usan entre 0,5 y 5 equivalentes molares de los compuestos (III). Más preferiblemente, se usan entre 1 y 2 equivalentes molares de los compuestos (III).

30 **[0043]** Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse según se describe, por ejemplo, en el documento WO08/113660 y en el documento WO08/113661 y según las referencias citadas en ese documento. Los compuestos (III) pueden prepararse según se describe en la bibliografía, por ejemplo, según el documento US 2.443.494.

[0044] La reacción se realiza generalmente en un disolvente. Los disolventes adecuados se eligen preferiblemente de entre

35 - agua;

- alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol y terc-butanol, preferiblemente metanol y etanol, lo más preferiblemente metanol;

40 - hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, opcionalmente halogenados, tales como hidrocarburos orgánicos aromáticos, por ejemplo tolueno, xileno, trifluorometilbenceno, benceno, nitrobenceno, monoclorobenceno, diclorobenceno y etilbenceno, o hidrocarburos alifáticos o alicíclicos, opcionalmente halogenados, tales como pentano, hexano, heptano, ciclohexano, 1,2-dicloroetano, diclorometano, triclorometano (cloroformo), tetracloruro de carbono, preferiblemente tolueno y hexano, lo más preferiblemente hexano.

45 - éteres, por ejemplo, éter dietílico, éter diisopropílico, terc-butil metil éter, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, ciclopentil metil éter o etilenglicol dimetil o dietil éter; preferiblemente tetrahidrofurano y terc-butil metil éter, lo más preferiblemente THF;

50 - cetonas, por ejemplo acetona o butanona, preferiblemente acetona.

- nitrilos, por ejemplo acetonitrilo, propionitrilo o benzonitrilo; preferiblemente acetonitrilo.

55 - amidas, por ejemplo N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, DMI (1,3-dimetil-2-imidazolidinona), N-metilformanilida, N-metilformamida, N-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; preferiblemente N,N-dimetilformamida y N-metilpirrolidona, lo más preferiblemente N-metilpirrolidona.

- sulfóxidos, por ejemplo, dimetilsulfóxido;

60 o mezclas de los mismos.

[0045] Los disolventes preferidos se eligen de entre alcoholes, lo más preferiblemente metanol.

65 **[0046]** Generalmente, la concentración molar del reactante es desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 10 mol/l. Preferiblemente, se usan unas concentraciones de 0,1 a 5 mol/l, más preferiblemente se usan unas concentraciones que varían desde 0,2, hasta 2 mol/l, y lo más preferiblemente, una concentración de 0,5

a 0,9 mol/l.

[0047] La reacción puede llevarse a cabo opcionalmente en una atmósfera de un gas inerte, tal como una atmósfera de argón o de nitrógeno.

[0048] Es ventajoso añadir la base en porciones pequeñas.

[0049] Generalmente, es ventajoso añadir los compuestos (III) a una disolución premezclada de la correspondiente arilhidracina y la base. Preferiblemente, los correspondientes materiales de partida están predisoluertos o suspendidos, respectivamente, en el disolvente de reacción antes de su adición a la mezcla de reacción.

[0050] La temperatura de reacción es generalmente desde aproximadamente -20°C hasta 65°C, preferiblemente desde 0°C hasta 40°C, lo más preferiblemente desde 10°C hasta 25°C.

[0051] El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción, del control de la temperatura durante el proceso y de los diferentes reactivos y disolventes. El artesano experto será capaz de determinar el tiempo de reacción apropiado con objeto de conseguir el rendimiento y la pureza deseados mediante HPLC, TLC o GC. Típicamente, el tiempo de reacción será desde aproximadamente 2 hasta 24 horas, preferiblemente desde 12 hasta 16 horas.

[0052] Una vez completada la reacción, el 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo puede ser aislado empleando procedimientos convencionales tales como la dilución de la mezcla de reacción con agua, la extracción de los compuestos de fórmula (I) con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo, terc-butil metil éter o diclorometano, el lavado del extracto, por ejemplo, con un ácido diluido tal como ácido cítrico al 10%, la concentración del extracto, la cristalización de los compuestos de fórmula (I), y similares. Los compuestos aislados de fórmula (I) pueden ser purificados mediante una técnica tal como cromatografía, recristalización y similares, si fuera necesario.

Ejemplos

[0053] Se realizaron HPLCs con un Hewlett Packard HP 1200, Chemstation, equipado con una columna J'Sphere ODS-H80, 4 m, de 4,6 x 250 mm (YMC), eluyente A: 90% en peso de agua + 10% en peso de acetonitrilo, eluyente B: 10% en peso de agua + 90% en peso de acetonitrilo, caudal: 0,85 ml/min, detección: 235 nm,

| | | | | | | |
|------------|--------------|----|----|----|-----|-----|
| gradiente: | tiempo [min] | 0 | 2 | 17 | 25 | 35 |
| | A [%] | 60 | 60 | 25 | 0 | 0 |
| | B [%] | 40 | 40 | 75 | 100 | 100 |

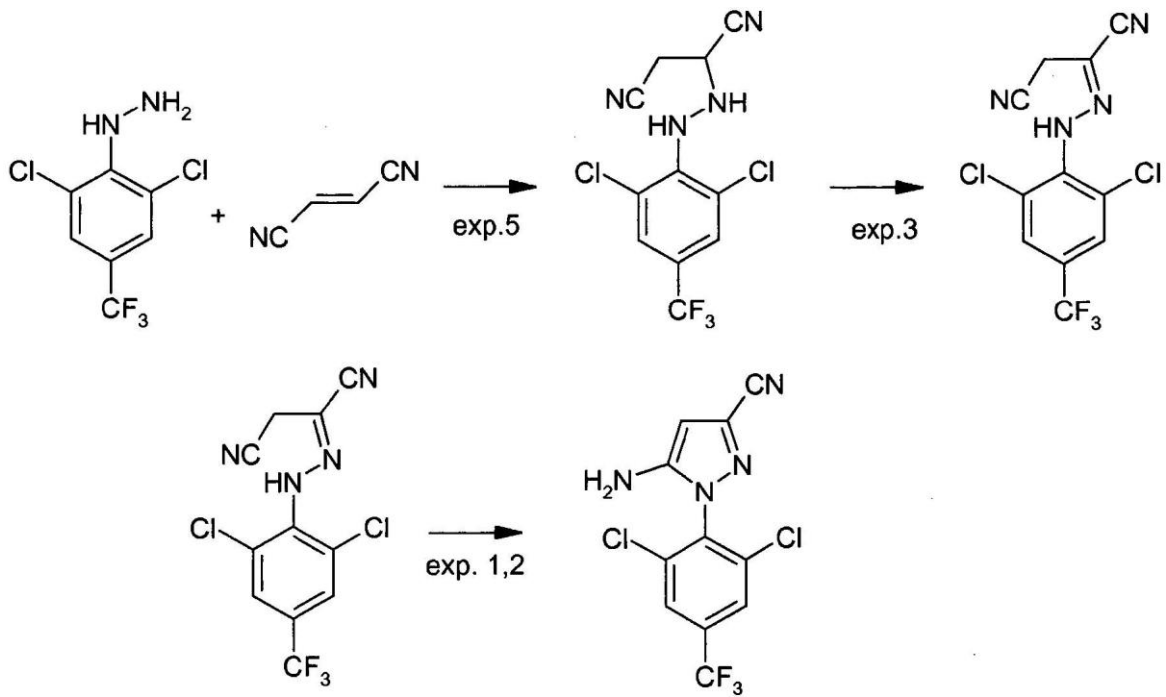
[0054] Los rendimientos proporcionados a continuación son en moles por ciento de producto aislado con una pureza > 95%.

Ejemplo 1: 5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (nomenclatura alternativa: "5-amino-1-(2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-3-cianopirazol")

[0055] Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con (2,6-dicloro-4-trifluorometil-fenil)-hidracina (1,2 g, 4,84 mmol), 2,6-lutidina (0,57 g, 5,32 mmol, 1,1 eq) y metanol (10 ml). Se añadió lentamente una mezcla de cloromaleonitrilo y clorofumaronitrilo (0,82 g, 7,29 mmol) a 20 - 25°C. La agitación se continuó durante aproximadamente 16 horas a esa temperatura. Después la disolución se concentró a una presión de 50 mbar. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (sílice, hexanos/EtOAc, 100:0 → 70:30) para dar el producto en forma de un sólido de color blanquecino (1,1 g, 3,43 mmol, 71%), punto de fusión: 117 - 118°C, RMN-¹H (360 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 7,78 (d, 2H, J = 0,4 Hz); 6,04 (s, 1 H); 3,83 (s a, 2H), RMN-¹³C (125 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 150,0; 136,0; 135,9; 132,7 (c, J = 34 Hz); 126,43; 126,42; 122,4 (c, J = 273 Hz); 114,6; 90,8.

Ejemplo Comparativo

[0056] Con objeto de demostrar las ventajas del proceso inventivo, se determinó el rendimiento de la siguiente reacción según se describe en los ejemplos 1/2, 3 y 5 del documento WO98/39302:

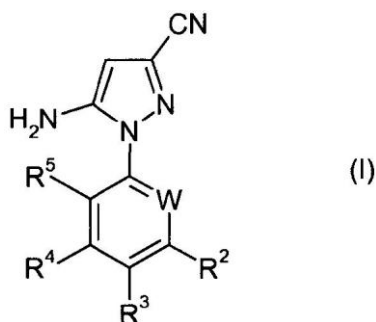


El rendimiento global del pirazol fue del 11 por ciento.

- 5 **[0057]** Se demostró por tanto que el proceso inventivo proporciona unos rendimientos mucho mayores en comparación con los procesos descritos en el documento WO98/39302.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la preparación de derivados de pirazol de fórmula (I),



5

en la que
W es nitrógeno o CR¹

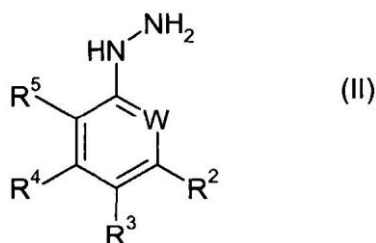
- 10 R¹, R², R⁴ y R⁵ se elige cada uno de independientemente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, R⁷S(O)_n, nitro, ciano y pentafluorotio;

- 15 R³ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, R⁷S(O)_n, nitro, ciano, pentafluorotio o fenilo, que no están sustituidos o están sustituidos por de 1 a 5 miembros del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, R⁷S(O)_n, nitro, ciano y pentafluorotio, que son iguales o diferentes;

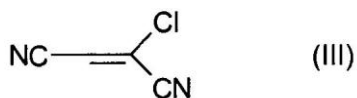
R⁷ es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆; y

- 20 n es 0, 1 o 2;

caracterizado porque las hidracinas de fórmula (II)



- 25 en la que W, R², R³, R⁴ y R⁵ son según se definió para los derivados de pirazol de fórmula (I), se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula (III)



30

2. Proceso según la reivindicación 1 en el que

W es CR¹

- 35 R¹ y R⁵ se eligen cada uno independientemente de entre halógeno;

R² y R⁴ son hidrógeno; y

R³ es haloalquilo C₁-C₄.

40

3. Proceso según las reivindicaciones 1 o 2 en el que

W es CR¹

- 45 R¹ y R⁵ son cloro;

R² y R⁴ son hidrógeno; y

R³ es trifluorometilo

- 5
4. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que el proceso se realiza en presencia de una base inorgánica u orgánica.
- 10
5. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 4, en el que el proceso se realiza en presencia de una base de amina orgánica.
6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, en el que el proceso se realiza en presencia de una base de amina orgánica con impedimento estérico.
- 15
7. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que el proceso se realiza en presencia de una base de amina orgánica terciaria o heteroaromática.
- 20
8. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 en el que la base es 2,6-lutidina o 2,4,6-colidina.
9. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8 en el que se usan de 0,01 a 10 equivalentes molares de la base orgánica relativos a las hidracinas de fórmula (II).
- 25
10. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en el que el proceso se realiza en un disolvente a unas temperaturas de desde -20°C hasta 65°C.