

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 871**

51 Int. Cl.:

C07D 317/30 (2006.01)

C07D 319/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2010** **E 10795292 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2013** **EP 2513082**

54 Título: **Nuevos derivados de dioxolano y dioxano y un procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:

15.12.2009 EP 09179298

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

07.01.2014

73 Titular/es:

BAYER CROPSCIENCE AG (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 50
40789 Monheim , DE

72 Inventor/es:

PAZENOK, SERGII;
LUI, NORBERT;
GERUS, IGOR y
BALABON, OLGA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 436 871 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

Nuevos derivados de dioxolano y dioxano y un procedimiento para su preparación

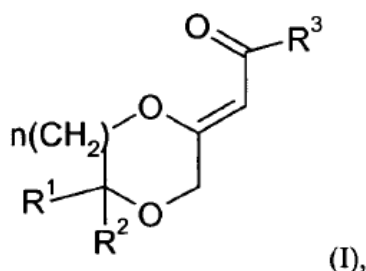
La presente invención se refiere a nuevos acilmetilen-1,3-dioxolanos y acilmetilen-1,4-dioxanos, así como a un nuevo procedimiento para su preparación.

- 5 Los acilmetilen-1,3-dioxolanos y acilmetilen-1,4-dioxanos son productos intermedios importantes para la preparación de pirazoles y amidas de ácido antranílico que se usan como insecticidas.

En la bibliografía se ha descrito ya que determinados derivados de dioxolano en presencia de anhídridos de ácido tienden a la polimerización espontánea (*Spontaneous co-polymerization of 4-methylene-1,3-dioxolanes with maleic anhydride*, Fukuda, Hiroyuki; Hirota, Masahiro; Nakashima, Yoshihiro, Nagoya Munic. Ind. Res. Inst., Rokuban, Japón, Journal of Polymer Science, Polymer Chemistry Edition (1982), 20(6), 1401-9). Sin embargo, los acilmetilen-1,3-dioxolanos y acilmetilen-1,4-dioxanos de acuerdo con la invención no se han descrito; tampoco se ha descrito un procedimiento para su preparación en la bibliografía.

Por tanto, el objetivo era facilitar un procedimiento que permita preparar acilmetilen-1,3-dioxolanos y acilmetilen-1,4-dioxanos de manera sencilla, sin los inconvenientes descritos en el estado de la técnica y a escala industrial a partir de 4-metilen-1,3-dioxolanos y 6-metilen-1,4-dioxanos conocidos.

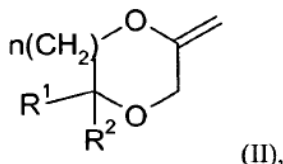
De acuerdo con la invención se alcanza el objetivo mediante un procedimiento para la preparación de nuevos acilmetilen-1,3-dioxolanos y acilmetilen-1,4-dioxanos de fórmula (I),



en la que

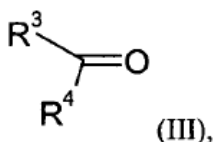
- 20 R^1 y R^2 independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo o alquilarilo,
 R^1 , R^2 además pueden formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado, dado el caso sustituido, que puede contener 1-2 heteroátomos de la serie N, S, O,
 n representa 0 o 1,
 R^3 representa CX_3 , $(C=O)O$ alquilo o $(C=O)O$ arilo,
 25 X representa halógeno,

haciendo reaccionar compuestos de fórmula (II),



en la que

- 30 R^1 , R^2 y n tienen los significados indicados anteriormente,
 con compuestos de fórmula general (III), por ejemplo cloruros de ácido o anhídridos,



en la que

R^3 y X tienen los significados indicados anteriormente y

R^4 representa X, $O(C=O)R^3$ o $(CH_3)_3COO$,

para dar acilmetilen-1,3-dioxolanos y acilmetilen-1,4-dioxanos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención.

- 5 Se considera sorprendente que mediante el procedimiento de acuerdo con la invención pueden prepararse selectivamente y en alto rendimiento los nuevos acilmetilen-1,3-dioxolanos y acilmetilen-1,4-dioxanos de fórmula (I), sin que se observen reacciones secundarias alterantes.

Ejemplos de compuestos de fórmula (I) que pueden prepararse según el procedimiento de acuerdo con la invención son:

- 10 1,1,1-tricloro-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-iliden)acetona, 3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-iliden)-2-oxopropanoato de metilo, 3-(1,3-dioxolan-4-iliden)-2-oxopropanoato de metilo, 3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-iliden)-2-oxopropanoato de etilo, 3-(5,5-dimetil-1,4-dioxan-2-iliden)-2-oxopropanoato de etilo.

Definiciones generales

- 15 En relación con la presente invención, el término halógeno (X), en cuanto no se defina lo contrario, comprende aquellos elementos que se seleccionan del grupo constituido por flúor, cloro, bromo y yodo, usándose preferentemente flúor, cloro y bromo y usándose de manera especialmente preferente flúor y cloro. Los grupos sustituidos pueden estar sustituidos una vez o varias veces, pudiendo ser iguales o distintos los sustituyentes en caso de sustituciones de varias veces.

- 20 Los grupos alquilo sustituidos con uno o varios átomos de halógeno (-X) = (grupos haloalquilo) se seleccionan por ejemplo de trifluorometilo (CF_3), difluorometilo (CHF_2), CCl_3 , $CFC l_2$, CF_3CH_2 , $ClCH_2$, CF_3CCl_2 .

Grupos alquilo son en relación con la presente invención, en cuanto no se defina de manera diferente, grupos hidrocarbonados lineales o ramificados.

- 25 La definición de alquilo y alquilo C_1 - C_{12} comprende por ejemplo los significados metilo, etilo, n-, iso-propilo, n-, iso-, sec- y t-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo.

Grupos cicloalquilo son en relación con la presente invención, en cuanto no se defina de manera diferente, grupos hidrocarbonados saturados en forma de anillo.

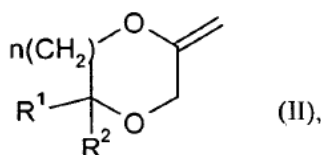
- 30 Restos arilo son en relación con la presente invención, en cuanto no se defina de manera diferente, restos hidrocarbonados aromáticos que pueden presentar uno, dos o varios heteroátomos que se seleccionan de O, N, P y S y pueden estar sustituidos opcionalmente con otros grupos.

Grupos alquilarilo son en relación con la presente invención, en cuanto no se defina de manera diferente, grupos arilo sustituidos con grupos alquilo que pueden presentar una cadena de alquileo C_{1-8} y pueden presentar en la estructura principal de arilo uno o varios heteroátomos que se seleccionan de O, N, P y S.

- 35 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden encontrarse dado el caso como mezclas de diversas formas isoméricas posibles, particularmente de esteroisómeros, tales como por ejemplo isómero E y Z, isómeros treo y eritro, así como isómeros ópticos, sin embargo dado el caso también de tautómeros. Se dan a conocer o se reivindican tanto los isómeros E como los Z, como también los isómeros treo y eritro, y también los isómeros ópticos, cualquier mezcla de estos isómeros, así como las posibles formas tautoméricas.

Derivados de 4-metilen-1,3-dioxolano y 6-metilen-1,4-dioxano de fórmula (II)

- 40 Los 4-metilen-1,3-dioxolanos y 6-metilen-1,4-dioxanos usados como sustancias de partida en caso de la realización del procedimiento de acuerdo con la invención se definen generalmente mediante la fórmula (II).



en la que

R^1 y R^2 independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo o alquilarilo,

- 45 R^1 , R^2 además pueden formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado, dado el caso sustituido, que puede contener 1-2 heteroátomos de la serie N, S, O,

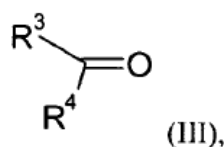
- R^1 y R^2 independientemente entre sí representan preferentemente hidrógeno o alquilo (C_1 - C_{12}),
 R^1 y R^2 independientemente entre sí representan de manera especialmente preferente hidrógeno o metilo,
 n representa 0 o 1, preferentemente y de manera especialmente preferente representa 0.

Ejemplos de sustancias de partida adecuadas de acuerdo con la invención son

- 5 2,2-dimetil-4-metilen-1,3-dioxolanos, 4-metilen-1,3-dioxolanos o 2,2-dimetil-6-metilen-1,4-dioxanos. Los compuestos se conocen y pueden prepararse tal como se describe en
 Gevorkyan, A. A.; *et al.* Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii (1991), (1), 33-6;
 tal como en J. Mattay *et al.* Synthesis (1983), (3), 208-10;
 o tal como en A. Kankaanpera *et al.*, Acta Chemica Scandinavica (1966), 20(9), 2622.

10 **Compuestos de fórmula (III)**

Los compuestos usados como sustancias de partida en caso de la realización del procedimiento de acuerdo con la invención se definen generalmente mediante la fórmula (III):



en la que

- 15 R^3 representa CX_3 , $(C=O)O$ alquilo o $(C=O)O$ arilo,
 R^3 representa preferentemente CX_3 , $(C=O)O$ alquilo,
 R^3 representa de manera especialmente preferente $(C=O)O$ alquilo,
 X representa halógeno,
 X representa preferentemente y de manera especialmente preferente cloro,
 20 R^4 representa X , $O(C=O)R^3$ o $(CH_3)_3COO$,
 R^4 representa preferentemente X , representa de manera especialmente preferente cloro.

Ejemplos de los compuestos de fórmula (III) que pueden usarse en el procedimiento de acuerdo con la invención son CF_3COCl , CCl_3COCl , $CICOCOOMe$, $CICOCOOEt$, $(CF_3CO)_2O$, CCl_3COF , $CF_2HCOOCOC(CH_3)_3$. Los compuestos pueden obtenerse comercialmente.

25 **Realización de la reacción.**

La realización de la etapa de procedimiento de acuerdo con la invención se realiza preferentemente dentro de un intervalo de temperatura desde $-20\text{ }^{\circ}C$ hasta $100\text{ }^{\circ}C$, preferentemente de $-10\text{ }^{\circ}C$ a $40\text{ }^{\circ}C$, de manera especialmente preferente a temperaturas desde $0\text{ }^{\circ}C$ hasta $30\text{ }^{\circ}C$. La etapa de procedimiento de acuerdo con la invención se realiza generalmente a presión normal.

- 30 El tiempo de reacción no es crítico y puede seleccionarse, dependiendo de la cantidad de mezcla de reacción y la temperatura, en un intervalo entre 30 minutos y varias horas.

En la realización de la etapa de procedimiento de acuerdo con la invención se hace reaccionar 1 mol del derivado de 4-metilen-1,3-dioxolano o 6-metilen-1,4-dioxano de fórmula (II) con de 0,8 mol a 1,5 mol, preferentemente de 0,9 mol a 1,2 mol, de manera especialmente preferente con la cantidad equimolar del compuesto de fórmula (III).

- 35 La acilación se realiza por regla general en presencia de una base. Bases adecuadas son por ejemplo aminas terciarias alifáticas, alicíclicas, cíclicas o aromáticas tales como: trimetilamina, trietilamina, tributilamina, metildiisopropilamina, bencildimetilamina, piridina, 2-, 3- o 4-metilpiridina, 2,3-dimetilpiridina, 2-metil-5-etilpiridina, 2,6-dimetilpiridina, 2,5-dimetilpiridina, 2,4,6-trimetilpiridina, DBU, DABCO, N-metilmorfolina, dimetilciclohexilamina. Ciertas bases inorgánicas son $NaHCO_3$, $LiOH$, $NaOH$, KOH , Na_2CO_3 , K_2CO_3 . De manera especialmente preferente se usa trietilamina, piridina, bencildimetilamina, dimetilpiridina, carbonato de potasio.
 40

Disolventes adecuados son por ejemplo hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos, tales como por ejemplo éter de petróleo, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina, e hidrocarburos halogenados, tales como por ejemplo clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo,

tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano, ésteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-terc-butiléter, metil-terc-amiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos, tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o iso-butironitrilo o benzonitrilo; amidas, tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido o sulfonas, tales como sulfolano. De manera especialmente preferente se usa cloruro de metileno, dicloroetano, tolueno, clorobenceno, metil-terc-butiléter o THF.

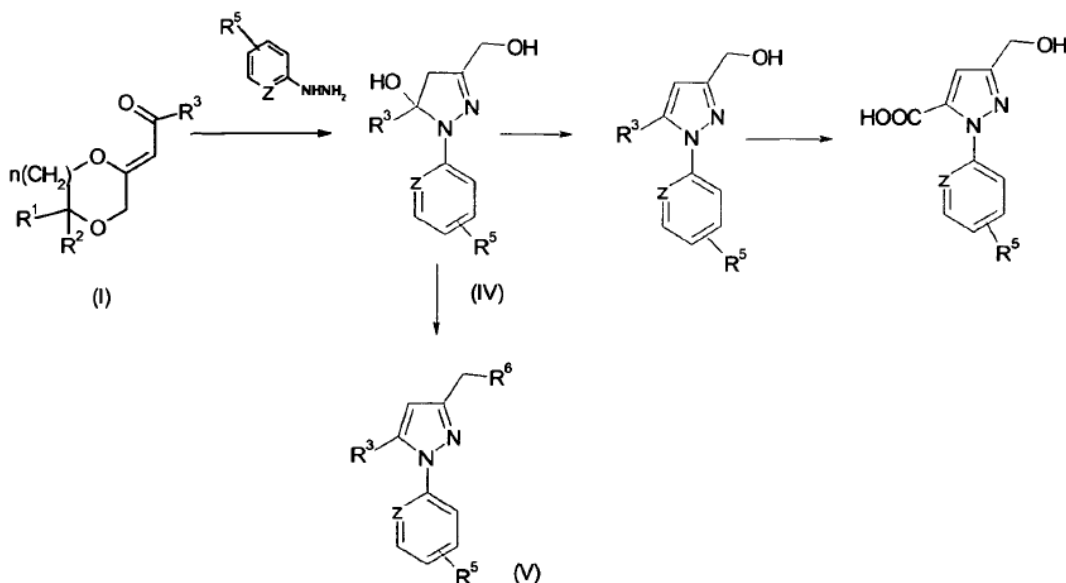
El procesamiento de la mezcla de reacción se realiza libre de agua mediante la liberación de la mezcla de sales (filtración) y eliminación del disolvente a vacío. También es posible el procesamiento acuoso. También es posible hacer reaccionar la mezcla posteriormente sin aislamiento previo.

La pureza de los compuestos de fórmula (I) es muy alta y se encuentra en el intervalo del 95-97 %, que pueden usarse posteriormente sin etapa de purificación. Particularmente se caracteriza la reacción de acuerdo con la invención por el uso de materias primas económicas, así como por un control del proceso que va a realizarse de manera especialmente buena y sencilla también a escala industrial.

Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención son productos intermedios valiosos en la síntesis de pirazoles que representan componentes importantes para la preparación de amidas de ácido antranílico de acción insecticida (WO2007/112893, WO2007/144100) y pueden hacerse reaccionar posteriormente por ejemplo según el siguiente esquema (I). Por ejemplo pueden obtenerse los siguientes compuestos mediante la reacción posterior de los compuestos de fórmula (I) según el esquema (I):

1-(3-cloropiridin-2-il)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (véase el ejemplo de preparación N° 6) 1-(3-cloropiridin-2-il)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (ejemplo de preparación N° 7); 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-[[metilsulfonil]oxi]metil-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación N° 8); 3-(clorometil)-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (ejemplo de preparación N° 9).

Esquema (I)



en el que

R¹, R², R³ y n tienen los significados indicados anteriormente,

R⁵ representa halógeno, ciano, nitro, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoilo, haloalcoilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

R⁶ representa halógeno, OSO₂Me, O(C=O)CH₃,

Z representa CH, N.

Ejemplos de preparación

Los siguientes ejemplos de preparación ilustran la invención, sin limitarla. Particularmente, los ejemplos de preparación 1A, 1 a 4 y 5 muestran la preparación de compuestos de fórmula (I) según el procedimiento de acuerdo

con la invención, los ejemplos de preparación 6 a 9 y el ejemplo 10 demuestran el uso de los compuestos de fórmula (I) como productos intermedios para la reacción posterior para dar pirazoles que representan componentes importantes en la síntesis de amidas de ácido antranílico de acción insecticida.

Ejemplo 1A

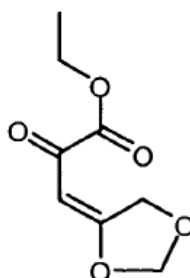
5 (3E)-3-(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-iliden)-2-oxopropanoato de metilo.

A la solución de 2,2-dimetil-4-metilen-1,3-dioxolano (114 g, 1 mol) y piridina (79 g, 1 mol) en 200 ml de CH_2Cl_2 se añadió la solución de oxalilcloruro de metilo (122 g, 1 mol) en 100 ml de CH_2Cl_2 a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción posteriormente durante 1 hora a 20 °C y se diluyó con 500 ml de agua. Se separó la fase orgánica, se secó con MgSO_4 y se eliminó el CH_2Cl_2 a vacío. Rendimiento 180 g (90 %).

10 P.f. 61-63 °C.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 6,88 (1H, s), 5,10 (2H, s), 3,8 (3H, s), 1,5 (6H, s);

Ejemplo 1B



3-(1,3-Dioxolan-4-iliden)-2-oxopropanoato de (E)-etilo

15 La solución de oxalilcloruro de etilo (10,3 g, 75,5 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió a la solución de metilendioxolano (6,5 g, 75,5 mmol) y piridina (6,3 g, 80 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla durante 10 horas a 5 °C y se vertió en 200 ml de agua. Se extrajo el producto con 200 ml de hexano. La solución de hexano se secó sobre MgSO_4 y se concentró. Se obtuvieron 11,9 g (85 %) del producto con un p.e. de 106-110 °C / 0,5 mmHg.

20 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 6,60 (1H, s, CH), 5,45 (2H, s, CH_2O), 5,01 (2H, s, CH_2O), 4,33 (2H, c, OCH_2), 1,38 (3H, t, CH_3).

Ejemplo 1

(E)-3-(1,3-Dioxolan-4-iliden)-1,1,1-trifluoropropan-2-ona

25 A la solución de 4-metilen-1,3-dioxolano (16,1 g, 187 mmol) y piridina (16,3 g, 15,3 ml, 205 mmol) en 150 ml de CH_2Cl_2 se le añadió gota a gota la solución de anhídrido de ácido acético (39,3 g, 187 mmol) en 30 ml de CH_2Cl_2 a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 horas a 5 °C y se diluyó con 100 ml de agua. Se extrajo el producto con tolueno, se secó la fase orgánica con MgSO_4 y se eliminó el tolueno a vacío. Se purificó el producto mediante destilación. Rendimiento de (E)-3-(1,3-dioxolan-4-iliden)-1,1,1-trifluoropropan-2-ona es 28,3 g (83 %),

p.e.: 83-85 °C / 1,5 kPa.

30 Caracterización analítica

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 6,16 (1H, s), 5,51 (2H, s), 5,05 (2H, s) ppm;

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 180,20 (c), 175,76, 116,29 (c), 99,15, 90,83, 71,02 ppm;

RMN de ^{19}F (CDCl_3) δ : -77,55 (s) ppm.

Ejemplo 2

35 (E)-3-(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-iliden)-1,1,1-trifluoropropan-2-ona

La realización se realiza tal como se describe en el ejemplo 1, sin embargo usando 2,2-dimetil-4-metilen-1,3-dioxolano en lugar de 4-metilen-1,3-dioxolano.

Rendimiento (80 %), p.e. 72-74 °C / 2,0 kPa.

Caracterización analítica

40 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 6,03 (1H, s), 5,12 (2H, s), 1,59 (6H, s);

RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ : 180,09 (c), 176,76, 117,08, 116,39 (c), 90,01, 71,19, 24,86 ppm;
 RMN de ^{19}F (CDCl_3) δ : -77,63 (s) ppm.

Ejemplo 3

(E)-1,1,1-Tricloro-3-(1,3-dioxolan-4-iliden)propan-2-ona

- 5 A la solución de 4-metilen-1,3-dioxolano (4,7 g, 55 mmol) y piridina (4,8 g, 4,5 ml, 60 mmol) se añadió la solución de cloruro de tricloroacetilo (10,0 g, 55 mmol) en 20 ml de CH_2Cl_2 a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción posteriormente durante 4 horas a 20 °C y se diluyó con 100 ml de agua. Se extrajo el producto con hexano, se secó la fase orgánica con MgSO_4 y se eliminó el hexano a vacío. Se purificó el producto mediante cristalización en hexano.

- 10 Rendimiento de (E)-1,1,1-tricloro-3-(1,3-dioxolan-4-iliden)propan-2-ona 7,5 g (59 %),
 p.f. 64 °C.

Caracterización analítica

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 6,38 (1H, s a), 5,46 (2H, s), 5,02 (2H, s) ppm;
 RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ : 181,45, 174,71, 98,92, 96,50, 89,87, 70,55 ppm.

Ejemplo 4

- 15 (E)-1,1,1-Tricloro-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-iliden)propan-2-ona

Se trabaja tal como se describe en el ejemplo 3, sin embargo se usa 2,2-dimetil-4-metilen-1,3-dioxolano en lugar de 4-metilen-1,3-dioxolano.

Rendimiento de 1,1,1-tricloro-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-iliden)propan-2-ona:

(72 %), p.e. 140 °C / 0,05 kPa, p.f. 40-42 °C.

- 20 Caracterización analítica:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 6,28 (1H, t a), 5,12 (2H, d a), 1,59 (6H, s) ppm;
 RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ : 181,25, 175,24, 116,15, 96,16, 88,97, 70,60, 25,05 ppm.

Ejemplo 5

(3E)-3-(2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-iliden)-2-oxopropanoato de etilo

- 25 Se trabaja tal como se describe en el ejemplo 4, sin embargo se usa cloro(oxo)acetato de etilo en lugar de cloruro de tricloroacetilo. Rendimiento 85 %, aceite.

Caracterización analítica:

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 6,28 (1H, t a), 5,12 (2H, d a), 1,59 (6H, s) ppm;
 RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ : 181,25, 175,24, 116,15, 96,16, 88,97, 70,60, 25,05 ppm.

- 30 **Ejemplo 6**

1-(3-Cloropiridin-2-il)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo.

- 35 Se agitó la mezcla de (3E)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-iliden)-2-oxopropanoato de metilo (20 g., 0,1 mol) y 2-hidrazino-3-cloropiridina (21,4 g, 0,15 mol) en 150 ml de isopropanol durante 8 horas a TA. Se eliminó por filtración el precipitado y se lavó con hexano. Se obtuvieron 27,6 g (85 %) del producto como sólido amarillo claro con un p.f. de 113-115 °C.

RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7,99 (1H, d); 7,65 (1H, d); 6,85 (1H, dd); 6,4 (1H, s a); 4,51 (2H, s a); 3,25 (1H, d); 3,05 (1H, d), 2,55 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 7

1-(3-Cloropiridin-2-il)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

- 40 Se agitó la mezcla de (3E)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-iliden)-2-oxopropanoato de etilo (21,4 g, 0,1 mol) y 2-hidrazino-3-cloropiridina (21,4 g, 0,15 mol) en 150 ml de etanol durante 8 horas a TA. Se eliminó el etanol a vacío y se suspendió el residuo en 200 ml de metil-terc-butiléter. Se lavó la fase orgánica 3 veces con 50 ml respectivamente de HCl al 1 % y se concentró. Se obtuvieron 36 g (rendimiento del 86 %) del producto como aceite viscoso con la pureza (HPLC) del 97 %.

Caracterización analítica

RMN de ^1H (DMSO d_6) δ : 7,99 (1H, d); 7,65 (1H, d); 6,85 (1H, dd); 6,0 (OH, s a); 4,51 (2H, s a); 4,25 (2H, c); 3,25 (1H, d); 3,05 (1H, d), 1,28 (t, 3H) ppm.

Ejemplo 85 **1-(3-Cloropiridin-2-il)-3-[[[(metilsulfonil)oxi]metil]-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo**

Se dispusieron 1-(3-cloropiridin-2-il)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (28,5 g, 0,1 mol) y 15 g de trietilamina en 150 ml de THF y se enfrió la solución hasta 5 °C. Se añadieron 11,4 g de cloruro de metileno a 0-5 °C en el intervalo de 20 min. y se agitó posteriormente la mezcla a 0 °C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo el producto con acetato de etilo. Se lavó la solución, se secó y se concentró. El residuo aceitoso viscoso de 31 g contenía según CL/EM un 98 % del producto con m/z 345.

Ejemplo 9**3-(Clorometil)-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo**

Se disolvió 1-(3-cloropiridin-2-il)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (28,5 g, 0,1 mol) en 100 ml de CH_2Cl_2 y se enfrió la solución hasta 5 °C. Se añadió gota a gota lentamente SOCl_2 (0,12 mol) en 30 ml de CH_2Cl_2 a esta temperatura. Se agitó posteriormente la mezcla durante 4 horas a TA y se concentró a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna en SiO_2 (eluyente hexano/acetato de etilo). Aceite.

Caracterización analítica

RMN de ^1H (CD_3CN) δ : 8,52 (1H, d); 8,06 (1H, d), 7,55 (1H, dd); 7,10 (1H, s); 4,75 (2H, s); 3,75 (3H, s) ppm.

Ejemplo 1020 **1-(3-Cloropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo**

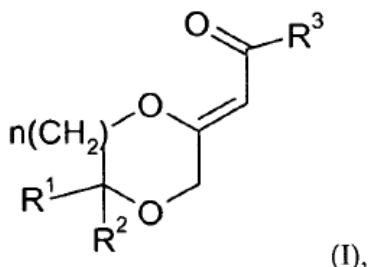
A la suspensión de 28,5 g (0,1 mol) 1-(3-cloropiridin-2-il)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo en 100 ml de metanol se añadió la solución de HCl (9,1 g, como solución al 4 % en metanol). Tras aproximadamente 30 min. a 25-30 °C se formó una solución amarilla, transparente. Se eliminó el metanol a vacío y se lavó el precipitado con agua. Rendimiento 26,7 g, 100 %. P.f. 104 °C.

25 **Caracterización analítica**

RMN de ^1H (DMSO d_6) δ : 8,52 (1H, d); 8,06 (1H, d), 7,55 (1H, dd); 7,10 (1H, s); 5,4 (1H, s a) 4,5 (2H, s); 3,75 (3H, s) ppm.

REIVINDICACIONES

1. Acilmetilen-1,3-dioxolanos y acilmetilen-1,4-dioxanos de fórmula general (I)



en la que

- 5 R^1 y R^2 independientemente entre sí representan hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo o alquilarilo,
 R^1 , R^2 además pueden formar un anillo de 4, 5, 6 o 7 miembros, saturado, dado el caso sustituido, que puede
 contener 1-2 heteroátomos de la serie N, S, O,
 n representa 0 o 1,
 R^3 representa CX_3 , $(C=O)O$ alquilo o $(C=O)O$ arilo,
 10 X representa halógeno.

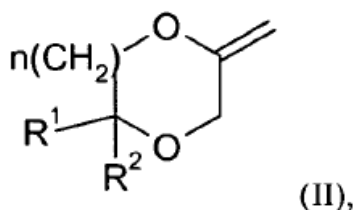
2. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizados porque**

- 15 R^1 y R^2 independientemente entre sí representan hidrógeno o metilo,
 n representa 0,
 R^3 representa CX_3 o $(C=O)O$ alquilo,
 X representa cloro.

3. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizados porque**

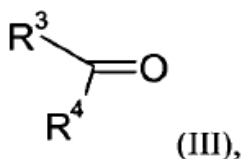
- 20 R^1 y R^2 independientemente entre sí representan hidrógeno o metilo,
 n representa 0,
 R^3 representa $(C=O)O$ metilo,

4. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con una de las
 reivindicaciones 1, 2 o 3, **caracterizado porque** se hacen reaccionar compuestos de fórmula (II),



en la que

- 25 R^1 , R^2 y n tienen el significado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 o 3,
 con compuestos de fórmula general (III),



en la que

- 30 R^3 tiene el significado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 o 3,
 X tiene el significado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 o 2 y
 R^4 representa X , $O(C=O)R^3$ o $(CH_3)_3COO$,
 para dar compuestos de fórmula general (I).

5. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado porque** R^1 , R^2 , R^3 , n y X tienen el significado de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 o 3 y R^4 representa X.
- 5 6. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 o 5, **caracterizado porque** el procedimiento se realiza en un intervalo de temperatura de -20°C a 100°C .
7. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 a 6, **caracterizado porque** se hace reaccionar 1 mol de un compuesto de fórmula (II) con de 0,8 mol a 1,5 mol de un compuesto de fórmula (III).
8. Uso de compuestos de fórmula general (I) para la preparación de pirazoles y amidas de ácido antranílico.