

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 437 923**

51 Int. Cl.:

C07D 231/14 (2006.01)

C07D 317/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2010 E 10787791 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 2513063**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de ácido 1-alkil-/1-aryl-5-pirazolcarboxílico**

30 Prioridad:

15.12.2009 EP 09179299

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

15.01.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII;
LUI, NORBERT y
GERUS, IGOR**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 437 923 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

Procedimiento para la preparación de derivados de ácido 1-alquil-/1-aril-5-pirazolcarboxílico

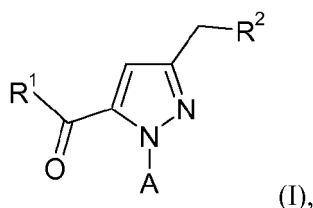
5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 5-pirazolcarboxílico sustituidos en la posición 1 con alquilo o arilo que comprende la reacción de 1,3-dioxolanos y 1,4-dioxanos sustituidos con alquil- o arilhidrazinas para dar dihidro-1H-pirazoles sustituidos en la posición 1 con alquilo o arilo, a su reacción posterior con disociación de agua para dar pirazoles sustituidos en la posición 1 con alquilo o arilo y a su procesamiento posterior para dar derivados de ácido 5-pirazolcarboxílico.

Los pirazoles y 1H-pirazoles sustituidos en la posición 1 con alquilo/arilo son productos intermedios valiosos para la preparación de amidas de ácido antranílico que pueden usarse como insecticidas.

10 En la literatura se ha descrito ya que los pirazoles pueden formarse mediante reacción de 1,3-dicarbonilos o reactivos 1,3-bis-electrófilos correspondientes con monoalquil- o monoarilhidrazinas (Synthesis 2004, N1. páginas 43-52). No obstante, se ha informado que en el caso de monoalquil- o monoarilhidrazinas se obtiene como resultado una mezcla de pirazoles regioisómeros (Tetrahedron 59 (2003), 2197-2205; Martins y col., T. L. 45 (2004) 4935). Los ensayos para obtener exclusivamente un regioisómero han fracasado (JOC 2007, 72 8243-8250). En la literatura
15 también se describe un procedimiento para preparar trifluorometil-pirazoles (documento WO 2003/016282). También se describen procedimientos de preparación de pirazoles sustituidos con (het)arilo (documento WO 2007/144100), en los que se obtienen los pirazoles correspondientes mediante reducción de diésteres con DIBAL o LiAlH₄. No obstante, a este respecto, se precisan temperaturas muy bajas y el uso de DIBAL no es rentable. El documento WO
20 2010/112178 describe la preparación de derivados de ácido 5-pirazolcarboxílicos mediante ciclación de acetilencetonas, siendo necesario para la síntesis de acetilencetonas BuLi y temperaturas muy bajas (-70 °C a -80 °C).

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar procedimientos nuevos económicos para la preparación de derivados de ácido 5-pirazolcarboxílico sustituidos en la posición 1 con alquilo o arilo que porten en el anillo de pirazol en la posición 3 otro sustituyente (CH₂-R²). El procedimiento no debe presentar las desventajas
25 descritas anteriormente y debe caracterizarse por una realización del procedimiento que se lleve a cabo de forma sencilla y también particularmente adecuada a escala industrial.

El objetivo se logró según la presente invención mediante un procedimiento para la preparación de derivados de ácido 5-pirazolcarboxílico sustituidos en la posición 1 con alquilo o arilo de la fórmula general (I)



30 en la que

R¹ representa hidroxilo, halógeno, alcoxi, ariloxi,

R¹ representa preferentemente hidroxilo, halógeno, alcoxi (C₁-C₆),

R¹ representa de modo particularmente preferentemente hidroxilo, halógeno, alcoxi (C₁-C₄),

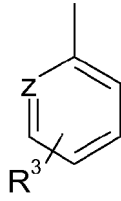
35 R² representa hidroxilo, alcoxi, arilalcoxi, halógeno, O-(C=O)alquilo, O-(C=O)O-alquilo, O(C=O)haloalquilo, OSO₂alquilo, OSO₂haloalquilo, OSO₂-arilo,

R² representa preferentemente hidroxilo, halógeno, O-(C=O)alquilo (C₁-C₆), OSO₂alilo (C₁-C₆), OSO₂ haloalquilo (C₁-C₆),

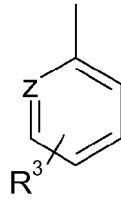
R² representa de modo particularmente preferente hidroxilo, halógeno, O-(C=O)CH₃,

A representa alquilo o

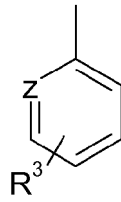
40 representa el grupo



A representa preferentemente alquilo (C₁-C₄) o representa el grupo



5 A representa de modo particularmente preferente el grupo



R³ representa halógeno, CN, NO₂, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

10 R³ representa preferentemente halógeno, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆),

R³ representa de modo particularmente preferente F, cloro, bromo, yodo, CN, alquilo (C₁-C₄), haloalquilo (C₁-C₄) o haloalcoxi (C₁-C₄),

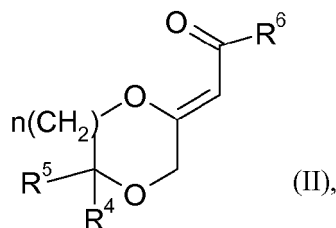
R³ representa de modo muy particularmente preferente flúor, cloro, bromo o yodo,

R³ representa de modo especialmente preferente cloro,

15 Z representa CH, N,

Z representa preferentemente y de modo particularmente preferente N,

caracterizado porque se hacen reaccionar 1,3-dioxolanos y 1,4-dioxanos sustituidos de la fórmula (II)



en la que

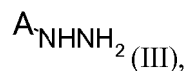
20 R⁴, R⁵ independientemente uno de otro representan hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi,

R^4, R^5 también 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,

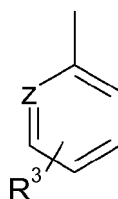
R^6 representa trihalometilo, (C=O)Oalquilo, (C=O)Ohaloalquilo,

n representa 0 o 1,

- 5 n representa preferentemente y de modo particularmente preferente 0, con alquil- o aril-hidrazinas de la fórmula (III)



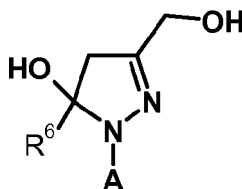
en la que A representa alquilo o el grupo



- 10 R^3 representa halógeno, CN, NO₂, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

Z representa CH, N,

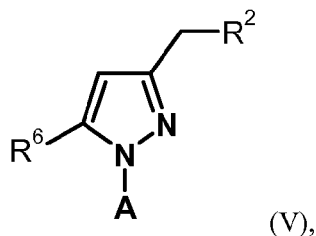
dando dihidro-1H-pirazoles sustituidos en la posición 1 con alquilo/arilo de la fórmula (IV),



(IV),

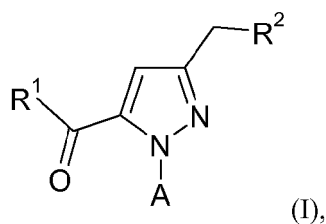
- 15 en la que R^6 y A tienen los significados indicados anteriormente,

estos, dado el caso, se convierten posteriormente, sin aislamiento previo, con disociación de agua, en pirazoles sustituidos en la posición 1 con alquilo/arilo de la fórmula (V)



en la que R^2, R^6 y A tienen los significados indicados anteriormente,

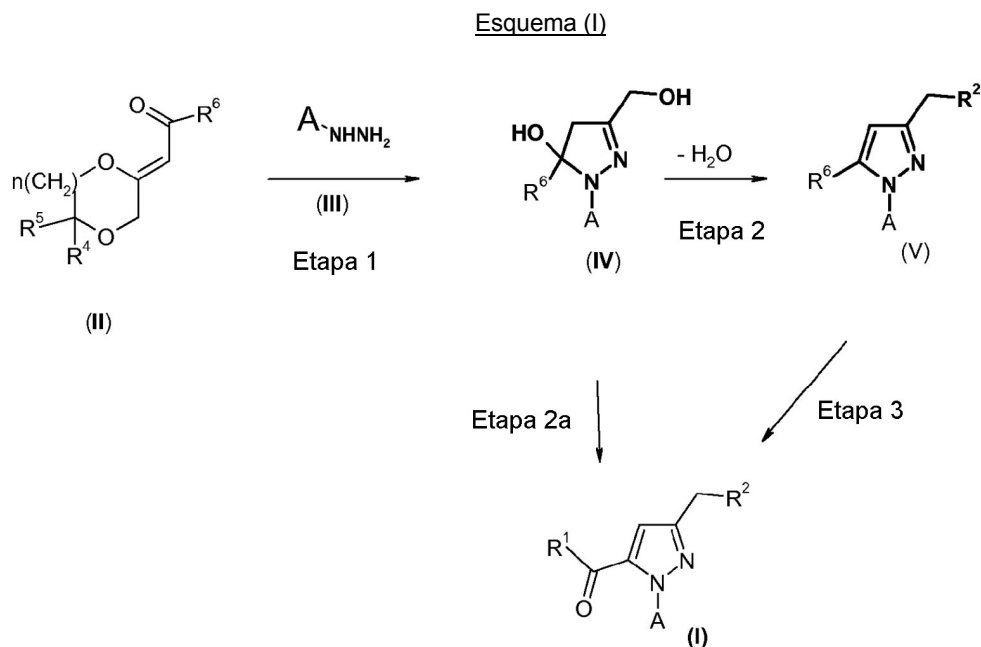
- 20 estos compuestos de la fórmula general (V) se convierten en derivados de ácido pirazolcarboxílico de la fórmula (I)



en la que R¹, R² y A tienen los significados indicados anteriormente.

5 En particular, el procedimiento según la invención se caracteriza por una ruta de síntesis muy corta, una alta regioselectividad en la formación del anillo de pirazol, materias primas favorables tales como, por ejemplo, 2,2-dimetil-4-metilen-1,3-dioxolanos, 4-metilen-1,3-dioxolanos, cloruros de ácido y alquil- o arilhidrazinas, así como por una realización del proceso que se lleva a cabo de forma sencilla y particularmente adecuada también a escala industrial.

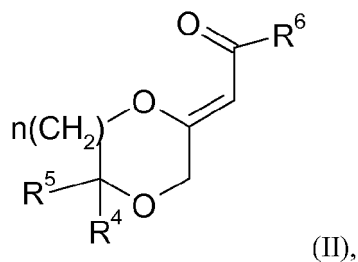
El procedimiento según la invención puede explicarse por medio del esquema (I) siguiente:



10 Teniendo R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, A, n los significados indicados anteriormente.

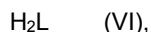
Los compuestos de la fórmula (IV) en la que R⁶ representa (C=O)alquilo, pueden hacerse reaccionar también directamente en la etapa (2a) dando compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ representa Oalquilo y R² representa hidroxilo, halógeno, O-(C=O)alquilo (C₁-C₆), OSO₂alquilo (C₁-C₆), OSO₂haloalquilo (C₁-C₆).

15 En otra forma de realización del procedimiento se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (II)



en la que n representa 0 y R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados indicados anteriormente,

en primer lugar con nucleófilos de la fórmula (VI)

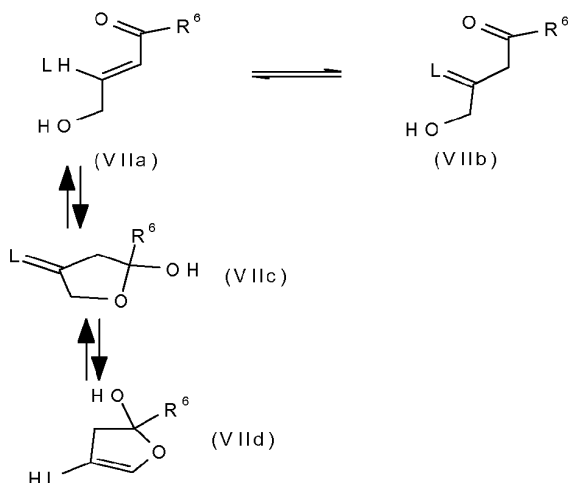


en la que

L representa O, NH o NR₇,

5 R⁷ representa alquilo

dando aminohidroxioxopentenoatos o hidroxí-2,4-dioxopentanoatos de la fórmula (VII), que pueden estar presentes en forma de dos formas tautómeras (VIIa) y (VIIb) y pueden formar un anillo de la fórmula (VIIc), (VII d),

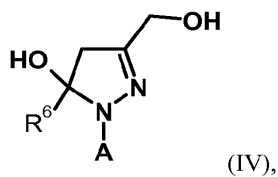


y estos, a continuación, se hacen reaccionar con arilhidrazinas de la fórmula (III)

10 $\text{A-NHNH}_2 \quad (\text{III}),$

en la que A tiene los significados indicados anteriormente,

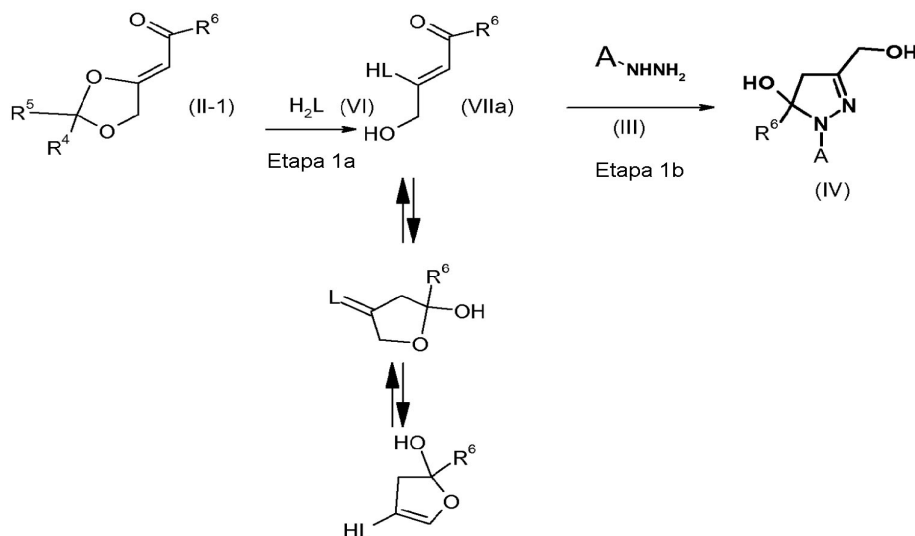
dando dihidro-1H-pirazoles sustituidos en la posición 1 con alquilo/arilo de la fórmula (IV),



15 en la que A y R⁶ tienen los significados indicados anteriormente. Estos pueden hacerse reaccionar posteriormente tal como se ha indicado anteriormente para dar compuestos de la fórmula general (I).

Esta forma de realización del procedimiento según la invención puede explicarse según el esquema de reacción (IA) siguiente

Esquema (IA)



En el que

los compuestos de la fórmula (II-1) son 1,3-dioxolanos sustituidos de la fórmula general (II) en la que n representa 0 y R⁴, R⁵, R⁶, A y L tienen los significados generales indicados anteriormente

5 **Definiciones generales:**

Con relación a la presente invención, el término halógeno (X), siempre que no se defina de otra forma, comprende los elementos que se seleccionan del grupo constituido por flúor, cloro, bromo y yodo, usándose preferentemente flúor, cloro y bromo y de modo particularmente preferente flúor y cloro. Los grupos sustituidos pueden estar sustituidos una o varias veces, pudiendo ser los sustituyentes en sustituciones múltiples iguales o distintos.

10 Los grupos alquilo sustituidos con uno o más átomos de halógeno (-X) (= grupos haloalquilo) se seleccionan por ejemplo de trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CHF₂), CCl₃, CFCI₂, CF₃CH₂, ClCH₂, CF₃CCl₂.

Con relación a la presente invención, los grupos alquilo son, mientras no se definan de otra forma, grupos hidrocarburo lineales o ramificados.

15 La definición de alquilo y alquilo C₁-C₁₂ 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.

Con relación a la presente invención, los grupos cicloalquilo son, mientras no se definan de otra forma, grupos hidrocarburo saturados anulares.

20 Los restos arilo son, con relación a la presente invención, mientras no se definan de otra manera, restos hidrocarburo aromáticos, que pueden presentar uno, dos o varios heteroátomos, que se seleccionan de O, N, P y S y opcionalmente pueden estar sustituidos con otros grupos.

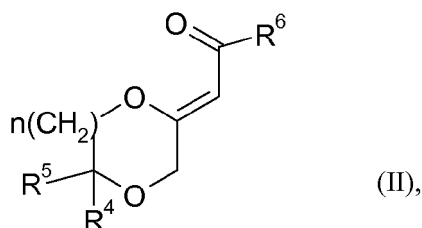
25 Con relación a la presente invención, los grupos arilalquilo y los grupos arilalcoxi, mientras no se definan de otra forma, son grupos alquilo o alcoxi sustituidos con grupos arilo que pueden presentar una cadena de alquileo. En particular, la definición de arilalquilo comprende, por ejemplo, los significados bencilo y feniletilo; la definición de arilalcoxi, por ejemplo, el significado benciloxi.

Con relación a la presente invención, los grupos alquilarilo (grupos alcarilo) y los grupos alquilariloxi, mientras no se definan de otra forma, son grupos arilo o grupos ariloxi sustituidos con grupos alquilo, que pueden presentar una cadena de alquilo C₁₋₈ y que en el esqueleto de arilo o de ariloxi pueden presentar uno o varios heteroátomos que están seleccionados de O, N, P y S

30 Los compuestos según la invención pueden estar presentes, dado el caso, en forma de mezclas de diferentes formas isómeras posibles, especialmente de estereoisómeros tales como por ejemplo, isómeros E y Z, treo y eritro, así como isómeros ópticos, pero también, dado el caso, de tautómeros. Lo que se divulga y se reivindica son tanto los isómeros E como los Z y también los treo y eritro, así como los isómeros ópticos, mezclas discrecionales de estos isómeros, así como las formas tautómeras posibles.

35 **1,3-Dioxolanos y 1,4-dioxanos sustituidos de la fórmula (II)**

Los 1,3-dioxolanos y 1,4-dioxanos sustituidos usados como materiales de partida en la realización del procedimiento según la invención se definen en general con la fórmula (II).



en la que

R^4 y R^5 independientemente uno de otro representan hidrógeno, alquilo, arilalquilo, arilo o alcoxi,

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

R^4 y R^5 independientemente uno de otro representan preferentemente hidrógeno o alquilo (C_1 - C_{12}),

R^4 y R^5 independientemente uno de otro representan de modo particularmente preferente hidrógeno o metilo;

n representa 0 o 1,

n representa preferentemente y de modo particularmente preferente 0,

10 R^6 representa trihalometilo, (C=O)Oalquilo, (C=O)Ohaloalquilo,

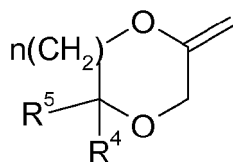
R^6 representa preferentemente triclorometilo, (C=O)Oalquilo (C_1 - C_6),

R^6 representa de modo particularmente preferente triclorometilo, (C=O)Ometilo y (C=O)Oetilo.

Ejemplos de derivados de dioxalano de la fórmula (II) adecuados según la invención son

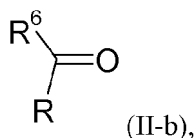
15 1,1,1-tricloro-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-iliden)acetona, 1,1,1-trifluoro-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-iliden)acetona, 3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-iliden)-2-oxopropanoato de metilo, 3-(1,3-dioxolan-4-iliden)-2-oxopropanoato de metilo, 3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-iliden)-2-oxopropanoato de etilo o 3-(5,5-dimetil-1,4-dioxan-2-iliden)-2-oxopropanoato de etilo.

Los compuestos de la fórmula (II) son nuevos y pueden prepararse haciendo reaccionar compuestos de la fórmula general (II-a),

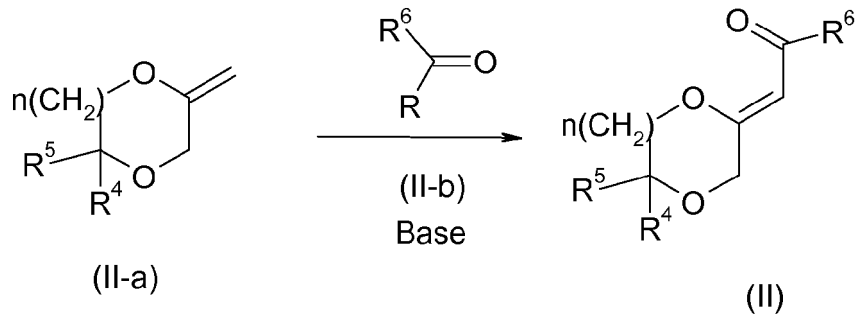


(II-a)

20 en la que R^4 , R^5 tienen los significados indicados anteriormente, con anhídridos o cloruros de ácido de la fórmula general (II-b)



25 en la que R representa halógeno o $-O(C=O)R^6$ y R^6 tiene los significados indicados anteriormente, en presencia de una base (véase el esquema (II)).



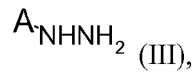
Esquema (II)

en el que

R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados indicados anteriormente y R representa halógeno o $-O(C=O)R^6$.

5 **Alquil- y arilhidrazinas de la fórmula general (III)**

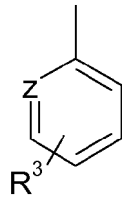
Las alquil- o arilhidrazinas usadas según la presente invención son compuestos de la fórmula general (III)



en la que

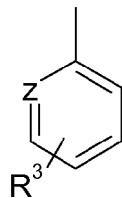
A representa alquilo o

10 representa el grupo

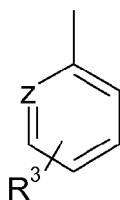


A representa preferentemente alquilo (C₁-C₄) o

representa el grupo



15 A representa de modo particularmente preferente el grupo



R^3 representa halógeno, CN, NO_2 , alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

5 R^3 representa preferentemente halógeno, CN, NO_2 , alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6),

R^3 representa de modo particularmente preferente F, cloro, bromo, yodo, CN, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo (C_1-C_4) o haloalcoxi (C_1-C_4),

R^3 representa de modo muy particularmente preferente flúor, cloro, bromo o yodo,

R^3 representa de modo especialmente preferente cloro,

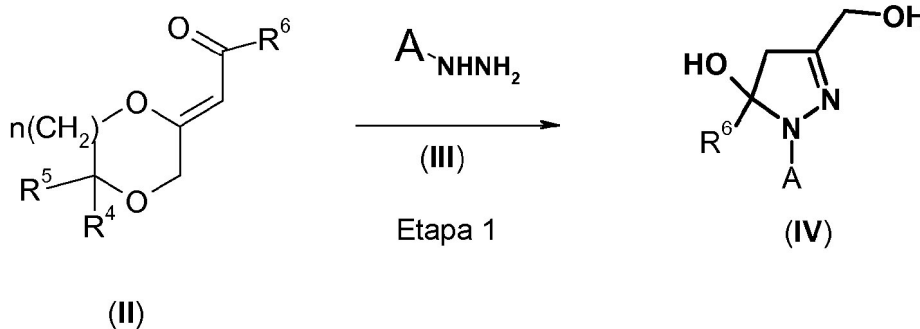
10 Z representa CH, N,

Z representa preferentemente y de modo particularmente preferente N,

Ejemplos de hidrazinas adecuadas según la invención son metilhidrazina, etilhidrazina, 3-cloro-2-hidrazinopiridina, fenilhidrazina, o- y p-clorofenilhidrazina, o- y p-metilfenilhidrazina, nitrofenilhidrazina. Estos compuestos están disponibles comercialmente.

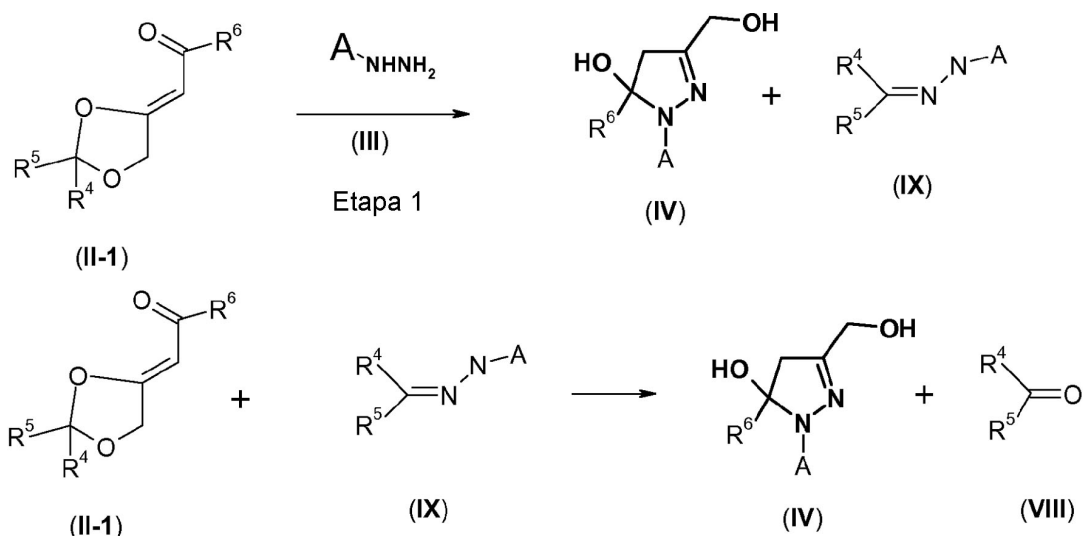
15 **Etapa (1)**

En una primera forma de realización del presente procedimiento se hacen reaccionar en primer lugar 1,3-dioxolanos o 1,4-dioxanos sustituidos de la fórmula (II) con alquil- o arilhidrazinas de la fórmula (III).



en la que R^4 , R^5 , R^6 y A tienen respectivamente los significados indicados anteriormente.

20 Se ha hallado, sorprendentemente, que la reacción de 1,3-dioxolanos o 1,4-dioxanos sustituidos de la fórmula (II) con alquil- o arilhidrazinas de la fórmula (III) se realiza selectivamente dando dihidro-1H-pirazoles sustituidos en la posición 1 con alquilo/arilo de la fórmula (IV). El segundo regioisómero posible no se observó. También se considera como sorprendente que al finalizar la reacción con dioxolanos de la fórmula (II-1) una parte reducida (aproximadamente menos del 3 %) de la hidrazina de la fórmula general (III), mediante reacción con la cetona de la fórmula general (VIII) disociada en la reacción, se haya convertido en hidrazona de la fórmula general (IX).
 25 Sorprendentemente, la hidrazona de la fórmula general (IX) reacciona con dioxolanos de la fórmula (II-1) dando compuestos de la fórmula (IV).



La realización de la etapa (1) del procedimiento según la invención se realiza preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C, de modo particularmente preferente a temperaturas de -10 °C a +80 °C, de modo particularmente preferente de 20 a 60 °C.

- 5 La etapa (1) del procedimiento según la invención se realiza en general a presión normal. Alternativamente, no obstante, también es posible operar al vacío, para eliminar de la mezcla de reacción la cetona formada en el procedimiento.

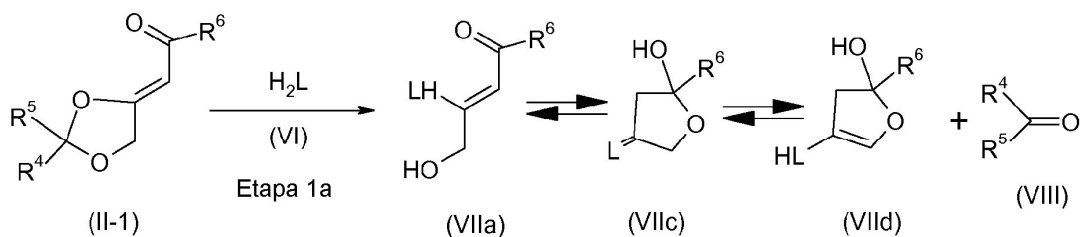
El tiempo de reacción no es crítico y puede, en función del sustrato, del tamaño de la preparación y de la temperatura, seleccionarse en un intervalo de entre unas pocas y varias horas.

- 10 En la realización de la etapa de procedimiento según la invención se hace reaccionar 1 mol del 1,3-dioxolano o 1,4-dioxano sustituido de la fórmula (II) con 0,8 moles a 2 moles, preferentemente 0,9 moles a 1,7 moles, de modo particularmente preferente con 1,0-1,2 moles de la fórmula (III).

- 15 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, éteres 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 isobutironitrilo o benzonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-di-metilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida de ácido hexametilfosfórico; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido o sulfonas tales como sulfolano, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol. De modo particularmente preferente se usan tolueno, etanol, metil-terc-butiléter, THF, isopropanol, acetonitrilo.
- 20

Etapa (1a)

- 25 En otra forma de realización de la presente invención se hacen reaccionar en primer lugar 1,3-dioxolanos sustituidos de la fórmula (II-1) con nucleófilos de la fórmula (VI) (véase el esquema (IA)). Con ello se liberan cetonas de la fórmula general (VIII) y se eliminan antes de la realización de la etapa 1b.



Los compuestos de la fórmula general (VII) son nuevos.

- 30 Pueden estar presentes en distantes formas tautómeras, por ejemplo como derivados de hidroxiacetona o formar un anillo, por ejemplo como 2-hidroxi-4-oxotetrahidrofurano cíclico. Los compuestos de la fórmula general (VII) muestran en la realización de esta forma de realización del procedimiento según la invención la misma reactividad.

En función de la polaridad y la acidez del disolvente y de la temperatura están presentes distintas formas de los compuestos de la fórmula general (VII).

La realización de la etapa de procedimiento (1a) según la invención se realiza según la invención preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$, de modo particularmente preferente a temperaturas de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$, de modo particularmente a $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. De este modo reaccionan dioxolanos de la fórmula general (II-1) con amoniaco ya a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un periodo de unos pocos minutos dando 4-amino-5-hidroxi-2-oxopent-3-enoatos de alquilo. Para la reacción de dioxolanos de la fórmula (II-1) con agua se necesitan, por el contrario, varias horas a temperatura ambiente.

La etapa (1a) del procedimiento según la invención se realiza, en general, a presión normal. Es particularmente ventajoso operar al vacío eliminando la cetona de la fórmula general (VIII) formada de la mezcla.

El tiempo de reacción no es crítico y puede, en función del sustrato, del tamaño de la preparación y de la temperatura, seleccionarse en un intervalo de entre unos pocos minutos y varias horas.

En la realización de la etapa (1a) del procedimiento según la invención se hace reaccionar 1 mol del 1,3-dioxolano sustituido de la fórmula (II) con 0,8 moles a 2 moles, preferentemente de 0,9 moles a 1,7 moles, de modo particularmente preferente con 1-1,3 moles, del nucleófilo de la fórmula VI. Es posible realizar la reacción en agua, sirviendo el agua como reactivo y disolvente.

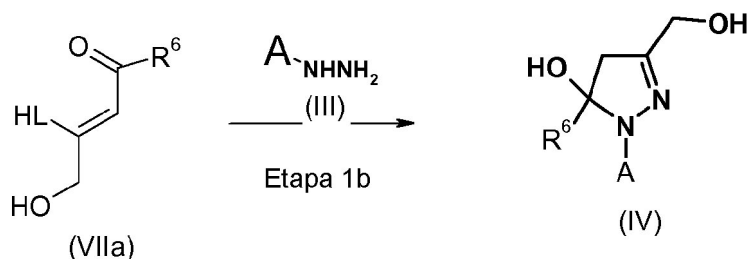
El aislamiento de los compuestos de la fórmula VII a se realiza mediante filtración para sólidos tales como 4-amino-5-hidroxi-2-oxopent-3-enoato de metilo o mediante extracción en el caso de intermedios líquidos.

También es posible hacer reaccionar posteriormente los compuestos sin aislamiento.

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, dicloretoano o tricloretoano, éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-terc-butiléter, metil-terc-amiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dietoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, n- o isobutironitrilo o benzonitrilo; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida de ácido hexametilfosfórico; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido o sulfonas tales como sulfolano, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, agua. De modo particularmente preferente se usan acetónitrilos, isopropanol, agua.

Etapa 1b

En esta forma de realización del procedimiento según la invención se hacen reaccionar los compuestos de fórmula (VII) formados en la etapa 1a con alquil- o arilhidrazinas de la fórmula (III).



en la que R^4 , R^5 , R^6 , A y L tienen los significados indicados anteriormente.

Sorprendentemente, se ha hallado que la reacción de aminoalcoholes o 5-hidroxi-2,4-dioxopentanoato de alquilo de la fórmula general (VII) con alquil- o arilhidrazinas de la fórmula general (III) se realiza selectivamente dando dihidro-1H-pirazoles sustituidos en la posición 1 con alquilo/arilo de la fórmula (IV).

La realización de la etapa de procedimiento (1b) según la invención se realiza preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+100\text{ }^{\circ}\text{C}$, de modo particularmente preferente a temperaturas de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $+80\text{ }^{\circ}\text{C}$, de modo particularmente preferente de $+20$ a $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

La etapa (1b) del procedimiento según la invención se lleva a cabo en general a presión normal. Alternativamente, no obstante, también es posible operar al vacío.

El tiempo de reacción no es crítico y puede, en función del tamaño de la preparación y de la temperatura, seleccionarse en un intervalo de entre unas pocas y varias horas.

En la realización de la etapa (1b) del procedimiento según la invención se hace reaccionar 1 mol del compuesto de la fórmula (VII) con 0,8 moles a 2 moles, preferentemente 0,9 moles a 1,7 moles, de modo particularmente preferente con 1 a 1,3 moles de alquil- o arilhidrazina de la fórmula (III).

La reacción puede acelerarse añadiendo ácidos. Los ácidos adecuados son HCl, H_2SO_4 , CF_3COOH , ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico.

Los ácidos se usan en cantidades de 0,2 a 2 moles, preferentemente de 0,5 a 1,1 moles, con relación al compuesto de fórmula (VII).

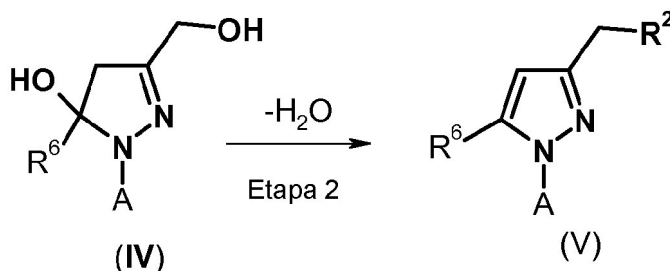
5 Disolventes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos tales como, por ejemplo, éter de petróleo, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina e hidrocarburos halogenados tales como, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloretoano o tricloretoano, éteres 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-di-metilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida de ácido hexametilfosfórico; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido o sulfonas tales como sulfolano, alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol. Se usan preferentemente tolueno, etanol, metil-terc-butiléter, THF, isopropanol, acetonitrilo.

Los dihidro-1H-pirazoles sustituidos en la posición 1 con alquilo/arilo de la fórmula (IV) pueden usarse sin procesamiento previo en la etapa siguiente (2 o 2a), en la que tiene lugar disociación de agua.

15 Alternativamente, estos compuestos de la fórmula (IV) pueden aislarse mediante una etapa de procesamiento adecuada y, dado el caso, purificación posterior. Sólo en un momento posterior puede disociarse agua.

Etapa 2 y 2a. Aromatización mediante disociación de agua

En una forma de realización preferente del procedimiento según la invención los compuestos de la fórmula (IV) formados en la etapa 1 se convierten en pirazoles sustituidos en la posición 1 con alquilo o arilo de la fórmula (V) mediante disociación de agua (véase la etapa 2 en el esquema (I)).



20

en la que A, R², R⁶ tienen los significados indicados anteriormente.

25 Para la disociación de agua se consideran los reactivos siguientes: HCl, H₂SO₄, CF₃COOH, ácido trifluorometanosulfónico, cloruro de pivaloilo, PCl₅, POCl₃, P₄O₁₀, ácido polifosfórico, SOCl₂, (CH₃CO)₂O, (CF₃CO)₂O, cloruro de oxalilo, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, fosgeno y difosgeno, cloruro de ácido metanosulfónico (MesCl), SiO₂.

Son preferentes HCl, (CF₃CO)₂O, MesCl, cloruro de tionilo, anhídrido de ácido acético, cloruro de oxalilo, fosgeno y P₄O₁₀.

30 Durante la disociación de agua con anhídridos y haloanhídridos (por ejemplo SOCl₂, POCl₃, cloruro de oxalilo, fosgeno, MesCl) tiene lugar la derivatización del grupo CH₂OH, de modo que los compuestos de la fórmula (V) en la que R² representa cloro, bromo, flúor, yodo, O-(C=O)alquilo, O-(C=O)O-alquilo, O(C=O)haloalquilo, OSO₂alquilo, OSO₂haloalquilo o OSO₂-arilo se obtienen en una única etapa.

35 La reacción con ácidos tales como HCl, H₂SO₄, H₃PO₄, ácido polifosfórico proporciona los compuestos de la fórmula (V) en la que R² representa OH. En caso de que R⁶ represente (C=O)Oalquilo, es ventajoso operar con HCl en metanol para obtener el producto de la fórmula (V) en la que R⁶ representa (C=O)Oalquilo y R² representa OH con un rendimiento elevado.

También es posible disociar agua mediante carga térmica (calentamiento).

La realización de la etapa (2) del procedimiento según la invención se lleva a cabo preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de -20 °C a +180 °C, de modo particularmente preferente a temperaturas de -10 °C a +150 °C.

40 La etapa (2) del procedimiento según la invención se realiza en general a presión normal. No obstante, alternativamente, también es posible, operar al vacío o a sobrepresión (por ejemplo, reacción con fosgeno).

El tiempo de reacción no es crítico y puede seleccionarse, en función del tamaño de la preparación y de la temperatura, en un intervalo de entre pocos minutos y varias horas.

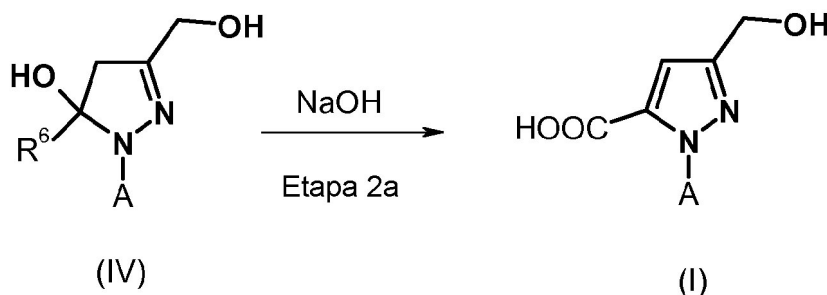
45 En la realización de la etapa del procedimiento según la invención se hace reaccionar 1 mol del compuesto de la fórmula (III) con 0,1 moles a 2,5 moles, preferentemente 1 mol a 1,8 moles, de modo particularmente con la cantidad equimolar, del agente deshidratante.

En caso de que todavía tenga lugar adicionalmente una derivatización, se hace reaccionar 1 mol del compuesto de la fórmula (IV) con 1 mol a 3 moles, preferentemente 1,5 moles a 2,5 moles, de modo particularmente preferente con 1,8 a 2,5 moles, del agente deshidratante.

También es posible disociar agua catalíticamente (HCl, SiO₂, H₂SO₄).

- 5 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, éteres 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-
- 10 butironitrilo o benzonitrilo; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona o ciclohexanona; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-di-metilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida de ácido hexametilfosfórico; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido o sulfonas tales como sulfolano. Alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol. De modo particularmente preferente se usa metanol, metil-terc-butiléter, tolueno, xileno, dicloroetano, diclorometano, clorobenceno, ciclohexano o metilciclohexano, de modo muy particularmente preferente
- 15 metanol, tolueno, xileno, THF, CH₂Cl₂, dicloroetano, metil-terc-butiléter, acetonitrilo. También es posible llevar a cabo la reacción sin disolvente, por ejemplo en sustancia.

También puede llevarse a cabo la aromatización en condiciones básicas (véase la etapa (2a) del esquema (I)) para obtener el compuesto de la fórmula (I) en la que R¹ y R² representan OH en una única etapa. Son bases adecuadas para ello, por ejemplo, LiOH, NaOH, KOH o CsOH. Disolventes adecuados son alcoholes o agua.

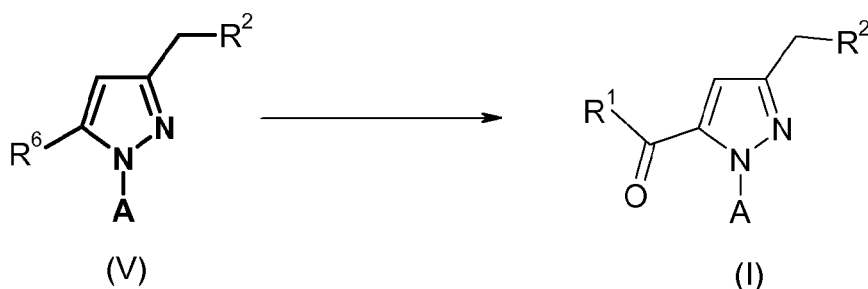


20

representando R⁶ (C=O)alquilo y teniendo A los significados mencionados anteriormente.

Etapa 3

- En otra forma de realización preferente del procedimiento según la invención se convierten los pirazoles sustituidos en la posición 1 con alquilo/arilo de la fórmula (V) directamente en el compuesto de la fórmula (I) (véase la etapa 3 del esquema (I)).
- 25



teniendo R¹, R², A, R⁶ los significados indicados anteriormente. A este respecto se llevan a cabo las transformaciones en el grupo R⁶ y/o en el grupo R².

- Para la transformación R⁶ = trihalometilo en R¹ = OH la reacción se lleva a cabo generalmente en condiciones ácidas o básicas. Son preferentes ácidos minerales, por ejemplo H₂SO₄, HCl, HSO₃Cl, HF, HBr, HI, H₃PO₄, o ácidos orgánicos, por ejemplo CF₃COOH, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico. La reacción puede acelerarse añadiendo catalizadores tales como, por ejemplo, FeCl₃, AlCl₃, BF₃, SbCl₃, NaH₂PO₄. La reacción también puede llevarse a cabo sin adición de ácido, sólo en agua.
- 30

- La hidrólisis básica se realiza en presencia de bases orgánicas tales como trialquilaminas, alquilpiridinas, fosfacenos y 1-diazabicyclo[5.4.0]undeceno (DBU), bases inorgánicas tales como hidróxidos de metales alcalinos tales como, por ejemplo, hidróxido de litio, de sodio o de potasio, carbonatos de metales alcalinos tales como, por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃ y acetatos de metales alcalinos tales como NaOAc, KOAc, LiOAc, así como alcoholatos de metales alcalinos tales como NaOMe, NaOEt, NaOt-Bu, KOt-Bu.
- 35

La realización de la etapa (3) del procedimiento según la invención se lleva a cabo preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de 20 °C a + 150 °C, de modo particularmente preferente a temperaturas de 30 °C a +110 °C.

5 La etapa (3) del procedimiento según la invención se realiza, en general, a presión normal. Alternativamente también es posible operar al vacío o a sobrepresión (por ejemplo, reacción en autoclave con HCl acuoso o con metanol).

El tiempo de reacción puede elegirse en función del tamaño de la preparación y de la temperatura en un intervalo de entre 1 hora y varias horas.

10 Para la transformación $R^6 = \text{trihalometilo}$ en $R^1 = \text{alcoxi}$ se usan, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, propanol o las combinaciones alcohol/HCl, alcohol/ FeCl_3 , alcohol/ H_2SO_4 o alcohol/alcoholato. A este respecto, el alcohol sirve con reactivo y como disolvente simultáneamente. Para la reacción, por ejemplo, con metanol o etanol es ventajoso llevar a cabo la reacción con presión para alcanzar la temperatura de reacción de 90 °C o de 90-100 °C, y acortar, con ello, el tiempo de reacción.

15 La etapa de reacción 3 puede llevarse a cabo en sustancia o en un disolvente. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente. Los disolventes adecuados se seleccionan adecuadamente, por ejemplo, del grupo constituido por agua, hidrocarburos alifáticos y aromáticos tales como, por ejemplo, n-hexano, benceno o tolueno, que pueden estar sustituidos con átomos de flúor y de cloro, tales como cloruro de metileno, dicloroetano, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobenceno; éteres tales como, por ejemplo, dietiléter, difeniléter, metil-terc-butiléter, isopropiléter, dioxano, diglima, dimetilglicol, dimetoxietano (DME) o THF; nitrilos tales como metilnitrilo, butilnitrilo o fenilnitrilo; amidas tales como dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP) o mezclas de dichos disolventes, siendo particularmente adecuados agua, acetonitrilo, diclorometano y alcoholes.

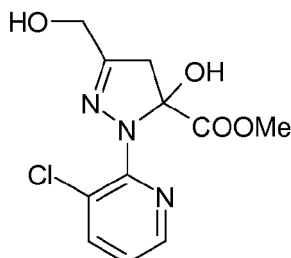
Ejemplos de preparación

Los ejemplos de preparación siguientes ilustran la invención sin limitarla.

En particular, los ejemplos 1, 2, 10, 11 ilustran la preparación de compuestos de pirazol de la fórmula IV (etapa 1). Los ejemplos 7, 12, 13 ilustran la etapa 2. Los ejemplos 3, 5, 6 ilustran la etapa 2a y el ejemplo 9 ilustra la etapa 3.

25 Ejemplo 1

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



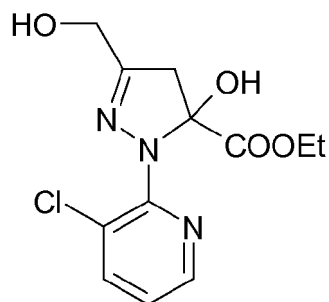
30 La mezcla de 3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-iliden)-2-oxopropanoato de metilo (20 g., 0,1 mol) y 2-hidrazino-3-cloropiridina (14,3 g, 0,1 mol) se agitó durante 18 horas en isopropanol 40 a 35 °C. El precipitado se separó por filtración y se lavó con 15 ml de isopropanol. Se obtuvieron 24,2 g (85 %) del producto en forma de un sólido amarillo claro con un punto de fusión de 113 °C.

Caracterización analítica

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

35 Ejemplo 2

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



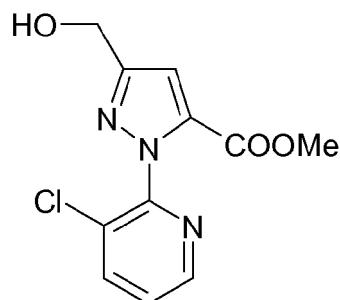
5 La mezcla de (3E)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-iliden)-2-oxopropanoato de etilo (21,4 g., 0,1 mol) y 2-hidrazino-3-cloropiridina (14,3 g, 0,1 mol) se agitó durante 18 horas en 50 ml de etanol a 35 °C. El etanol se eliminó al vacío y el residuo se recogió en 100 ml de metal-terc-butiléter. La fase orgánica se lavó una vez con 50 ml de HCl al 1 % y se concentró. Se obtuvieron 26,2 g (86 % de rendimiento) del producto en forma de un aceite viscoso con una pureza (HPLC) del 97 %.

Caracterización analítica

RMN de ^1H (DMSO d_6) δ : 7,99 (1H, d); 7,65 (1H, d); 6,5 (1H, dd); 6,0 (OH, s ancho); 4,51 (2H, s ancho); 4,25 (2H, c); 3,25 (1H, d); 3,05 (1H, d); 1,28 (t, 3H) ppm.

10 **Ejemplo 3**

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



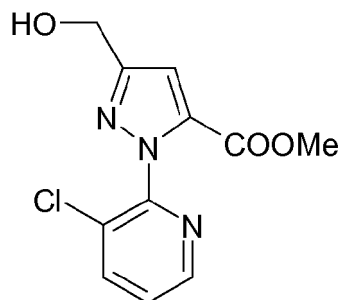
15 A la suspensión de 1-(3-cloropiridin-2-il)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (28,5 g, 0,1 mol) en 100 ml de metanol se añadió la solución de HCl (9,1 g, solución al 4 % en metanol). Después de aproximadamente 30-60 minutos a 25-30 °C se generó una solución amarilla clara. El metanol se eliminó al vacío y el precipitado se lavó con agua. Rendimiento: 26,7 g, 100 %. Punto de fusión: 104 °C.

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 ancho) 4,5 (2H, s); 3,75 (3H, s) ppm.

20 **Ejemplo 4**

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



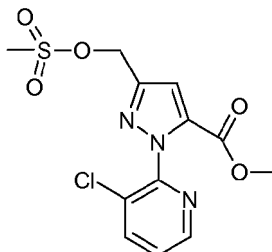
Se calentaron [1-(3-cloropiridin-2-il)-5-(triclorometil)-1H-pirazol-3-il]metanol (32,6 g, 0,1 mol) y 300 ml de metanol

durante 3 horas a 90 °C en el autoclave. El metanol se eliminó al vacío y el precipitado se lavó con agua. Rendimiento: 25 g, 88 %.

Punto de fusión: 104 °C.

Ejemplo 5

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



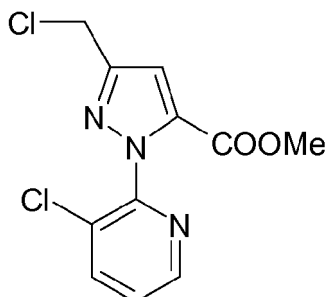
- 10 Se dispusieron 1-(3-cloropiridin-2-il)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (28,5 g, 0,1 mol) y 15 g de trietilamina en 150 ml de THF y la solución se enfrió a 5 °C. Se añadió cloruro de mesilo (11,4 g, 0,1 mol) a 0-5 °C en un periodo de 20 min y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó, se secó y se concentró. El residuo en forma de aceite viscoso (peso: 31 g) contenía según CL/EM el 98 % de producto.

Caracterización analítica

RMN de ¹H (DMSO d₆) δ: 8,58 (1H, d); 8,27 (1H, d); 7,73 (1H, dd); 7,29 (1H, s); 5,35 (2H, s); 3,75 (3H, c); 3,25 (3H, s) ppm. M/Z 345.

- 15 **Ejemplo 6**

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



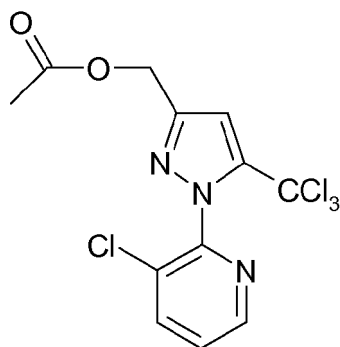
- 20 Se disolvieron 1-(3-cloropiridin-2-il)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (28,5 g, 0,1 mol) y 100 ml de CH₃CN y la solución se calentó a 70 °C. Se añadió gota a gota lentamente a esta temperatura SOCl₂ (26 g, 0,22 mol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 70 °C y se concentró al vacío. Se obtuvieron 27,6 (92 %) del producto en forma de un aceite marrón viscoso con una pureza del 95 %.

Caracterización analítica

RMN de ¹H (CD₃CN) 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 7

- 25 Acetato de 1-(3-cloropiridin-2-il)-5-(triclorometil)-1H-pirazol-3-il]metilo.



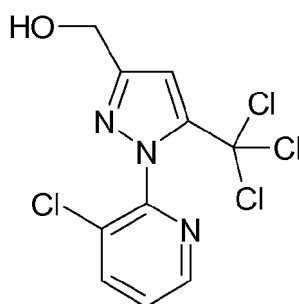
5 Se calentaron 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-5-(triclorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ol (34,3 g, 0,1 mol) e hidruro de ácido acético (12,2 g., 0,12 mol) durante 1 hora a 80 °C y la mezcla de reacción se concentró completamente a un vacío de 1 hPa.. Se obtuvieron 35 g del producto en forma de un aceite viscoso que después de aproximadamente 8 horas a temperatura ambiente cristalizó. Punto de fusión: 40 °C.

Caracterización analítica

RMN de ^1H (DMSO d_6) δ : 8,5 (1H, dd); 8,1 (1H, dd); 7,6 (1H, dd); 7,0 (1H, s); 5,1 (2H, dd), 2,0 (3H, s) ppm.

Ejemplo 8

1-(3-Cloropiridin-2-il)-5-(triclorometil)-1H-pirazol-3-il]metanol



10

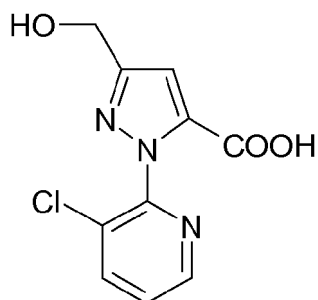
Se disolvió acetato de 1-(3-cloropiridin-2-il)-5-(triclorometil)-1H-pirazol-3-il]metilo (36,9 g, 0,1 mol) en 100 ml de etanol y se añadieron 10 g de NaOH (como solución al 40 % en agua). Después de 1 hora la mezcla se diluyó con 300 ml de agua, el producto se separó por filtración, se lavó con agua y se secó. Se obtuvieron 31 g (95 %) del producto en forma de un sólido blanco. Punto de fusión 109-111 °C.

15 Caracterización analítica

RMN de ^1H (DMSO d_6) δ : 8,5 (1H, dd); 8,05 (1H, dd); 7,55 (1H, dd); 6,95 (1H, s); 5,35 (1H, s ancho), 4,55 (2H, s) ppm.

Ejemplo 9

Ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxílico



20

Se agitaron 38,7 g (0,1 mol) de [1-(3-cloropiridin-2-il)-5-(triclorometil)-1H-pirazol-3-il]metanol y 10 g de H_2SO_4 (como

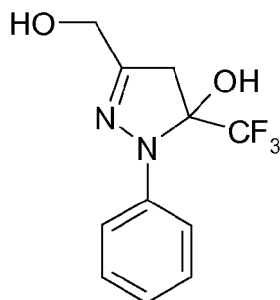
solución al 10 % en agua) durante 3 horas a 80 °C. La mezcla se enfrió a 0 °C, se ajustó a pH neutro con NaHCO₃ y el precipitado se separó por filtración, se lavó con acetonitrilo y se secó. Rendimiento: 90 %. Punto de fusión: 178-180 °C.

Caracterización analítica

- 5 RMN de ¹H (DMSO d₆) δ: 12,8 (1H, s ancho); 8,45 (1H, dd); 8,1 (1H, dd); 7,55 (1H, dd); 6,95 (1H, s); 5,2 (1H, s ancho); 4,50 (2H, s) ppm.

Ejemplo 10

3-(Hidroximetil)-1-fenil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ol



- 10 Se opera tal como se describe en el ejemplo 1, pero se usa fenilhidrazina y 1,1,1-trifluoro-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-iliden)acetona.

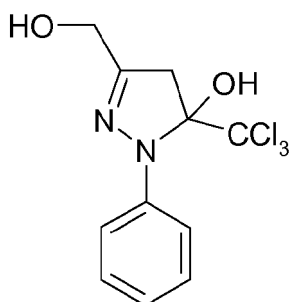
Rendimiento (62 %), Punto de fusión: 72-74 °C.

Caracterización analítica

- 15 RMN de ¹H (DMSO d₆) δ: 7,98 (1H, s ancho); 7,32 (2H, m), 7,24 (2H, m), 6,94 (1H, m), 5,50-5,00 (1H, s ancho), 4,20 (2H, s), 3,43 y 3,21 (2H, sistema AB, J_{HH}=19,1 Hz, CH₂) ppm.

Ejemplo 11

3-(Hidroximetil)-1-fenil-5-(triclorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ol



- 20 Se opera tal como se describe en el ejemplo 2, pero se usa fenilhidrazina y 1,1,1-trifluoro-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-iliden)acetona.

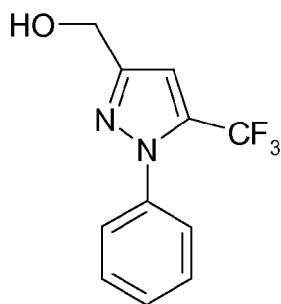
Rendimiento (68 %), Punto de fusión: 122-124 °C (descomposición).

Caracterización analítica

RMN de ¹H (DMSO d₆) δ: 8,17 (1H, s ancho), 7,49 (2H, m), 7,21 (2H, m), 6,96 (1H, m), 4,70-4,30 (1H, s ancho), 4,18 (2H, s), 3,64 y 3,34 (2H, sistema AB, J_{HH}=19,3 Hz, CH₂) ppm.

- 25 **Ejemplo 12**

(1-Fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-3-il)metanol



Se calentó 3-(hidroximetil)-1-fenil-5-(trifluorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ol (5 g) a 100-120 °C durante 30 min.

El producto se aisló y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: mezcla 1/1 de acetato de etilo:hexano), rendimiento 1,5 g (32 %).

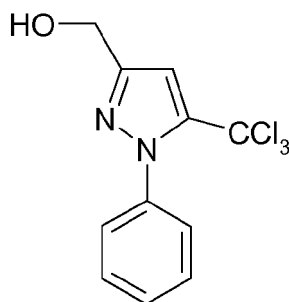
5 Caracterización analítica

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,46 (5H, m), 6,80 (1H, s), 4,73 (2H, s), 2,50 (1H, s ancho);

RMN de ^{19}F (CDCl_3) δ : -58,16 (s, CF_3) ppm.

Ejemplo 13

(1-Fenil-5-(triclorometil)-1H-pirazol-3-il)metanol



10

Se opera tal como se describe en el ejemplo 12, pero se usa 3-(hidroximetil)-1-fenil-5-(triclorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ol.

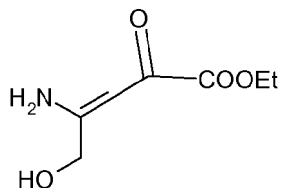
Rendimiento: 21 %.

Caracterización analítica

15 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 7,6-7,5 (5H, m), 7,00 (1H, s ancho), 4,74 (2H, s), 2,47 (1H, s ancho) ppm.

Además, los ejemplos de preparación 14, 15, 16 y 17 ilustran particularmente la preparación de intermedios de la fórmula (VII), (etapa 1a) de la otra forma de realización del procedimiento según la invención; los ejemplos 18, 19, 20 y 21 la preparación de compuestos de pirazol de la fórmula (IV) (etapa 1b).

Ejemplo 14



20

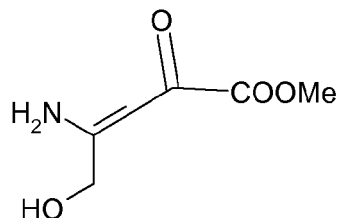
(Z)- y (E)-4-Amino-5-hidroxi-2-oxopent-3-enoato de etilo

A la solución de (E)-3-(1,3-dioxolan-4-ilideno)-2-oxopropanoato de etilo (6 g, 28 mmol) en 25 ml de acetonitrilo se añadieron 2,7 ml (28 mmol) de amoníaco (como solución al 19 % en agua).

La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 25 °C y se concentró al vacío. El residuo se lavó con hexano. Se obtuvieron 3,8 g (78,4 %).

5 RMN de ^1H (DMSO d_6) δ : isómero cis (~90 %): 9,89 (1H, s ancho, NH), 8,28 (1H, s ancho, 1H, NH), 5,66 (1H, s, CH), 5,61 (1H, s ancho, OH), 4,15 (2H, c, OCH_2), 4,14 (2H, s, CH_2), 1,22 (3H, t, CH_3); isómero trans (10 %): 8,37 (1H, s ancho, NH), 7,11 (1H, s ancho, NH), 5,75 (1H, s, CH), 4,57 (2H, s, CH_2).

Ejemplo 15



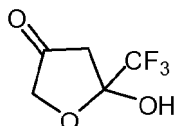
(Z)- y (E)-4-Amino-5-hidroxi-2-oxopent-3-enoato de metilo

10 A la solución de (3E)-3-(2,2-dioxolan-4-ilideno)-2-oxopropanoato de metilo (9 g, 45 mmol) en 50 ml de acetonitrilo se añadió solución de amoníaco (2,32 g, 45 mmol, solución al 33 % en agua). Después de aproximadamente 2 horas se separó por filtración el sólido blanco y se lavó con acetonitrilo frío. Se obtuvieron 5,36 g (75 %) del producto con un punto de fusión de 130-132 °C.

15 RMN de ^1H (DMSO d_6) δ : isómero cis (95 %): 9,91 (1H, s ancho, NH), 8,35 (1H, s ancho, NH), 5,68 (1H, s), 5,67 (1H, s ancho, 1H, OH), 4,15 (2H, s), 3,7 (3H, s), isómero trans (~5 %): 8,36 (1H, s ancho, NH), 7,12 (1H, s ancho, NH), 5,76 (1H, s, CH), 4,15 (2H, s), 3,68 (3H, s) ppm.

Ejemplo 16

5-Hidroxi-5-(trifluorometil)dihidrofuran-3(2H)-ona



20 Una mezcla de 3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilideno)-1,1,1-trifluoroacetona (5,21 g, 24,8 mmol) y 20 ml de agua se agitaron durante 24 horas a 20 °C. Los componentes volátiles se eliminaron a un vacío de 20 hPa. El producto se extrajo con diclorometano y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El precipitado se purificó mediante cristalización en tolueno.

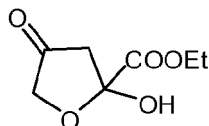
Rendimiento: 3,0 g (71,1 %), Punto de fusión: 45-47 °C.

RMN de ^1H (DMSO d_6) δ : 8,08 (1H, s), 4,28 (2H, m), 3,05 y 2,65 (sistema AB, CH_2 , $J_{\text{HH}} = 18,2$ Hz) ppm.

25 RMN de ^{19}F (DMSO d_6) -85,24 (s) ppm.

Ejemplo 17

2-Hidroxi-4-oxotetrahidrofuran-2-carboxilato de etilo



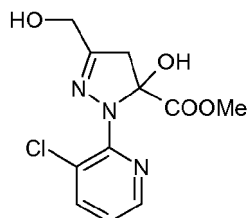
30 Se opera tal como se describe en el ejemplo 16 pero se toma 3-(2,2,-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilideno)-2-oxopropanoato de etilo.

Rendimiento: 77 %.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 4,62 (1H, s ancho), 4,28 (2H, c), 4,22 y 4,12 (sistema AB, $J_{\text{HH}} = 16,6$ Hz); 3,05 y 2,59 (sistema AB, $J_{\text{HH}} = 18,3$ Hz), 1,30 (3H, t) ppm.

Ejemplo 18

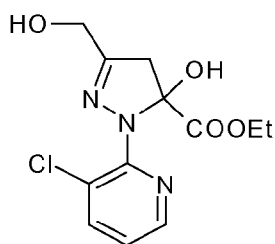
Preparación de 1-(3-cloropiridin-2-il)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo mediante 2-hidroxi-4-oxotetrahidrofuran-2-carboxilato de metilo



- 5 Se agitaron 2 g (10 mmol) de 3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilideno)-2-oxopropanoato de metilo y 20 ml de agua durante 18 horas a TA. El precipitado se disuelve. La solución se agitó 1 hora a un vacío de 100 hPa, a este respecto se eliminaron aproximadamente 10 ml del líquido. Se añadieron 10 ml de isopropanol y 3-cloropiridin-2-ilhidrazina (1,43 g, 10 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas a TA. El precipitado se separó por filtración y se lavó con isopropanol. Se obtuvieron 2,1 g (74 %) del producto con un punto de fusión de 111-113 °C.

Ejemplo 19

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

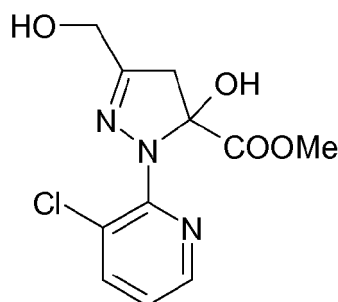


- 15 La mezcla de 4-amino-5-hidroxi-2-oxopent-3-enoato de etilo (2,5 g, 14 mmol), 3-cloropiridin-2-ilhidrazina (2,07 g, 14 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (2,5 g, 13 mmol) se agitó en 25 ml de acetonitrilo durante 5 horas a 25 °C. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ (eluyente: hexano/acetato de etilo). Aceite. Rendimiento: 4,2 g (90 %).

RMN de ¹H (DMSO d₆) δ: 8,02 (1H, m), 7,78 (1H, m), 6,88 (1H, m), 5,60 (1H, s ancho), 5,29 (1H, s ancho), 4,24 (2H, s), 4,13 (2H, c), 3,18 y 2,94 (2H, sistema AB, J_{HH} = 17,9 Hz), 1,08 (3H, t) ppm.

Ejemplo 20

- 20 1-(3-Cloropiridin-2-il)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo



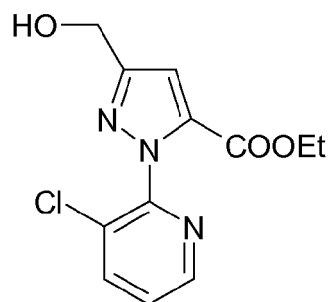
- 25 La mezcla de 4-amino-5-hidroxi-2-oxopent-3-enoato de metilo (1,59 g, 10 mmol), 3-cloropiridin-2-ilhidrazina (1,43 g, 10 mmol) y ácido HCl (1 g, 10 mmol, solución al 37 % en agua) se agitó en 15 ml de acetonitrilo durante 20 horas a 25 °C. La solución se concentró al vacío y el residuo se lavó con agua e isopropanol. Se obtuvieron 2,13 g (75 %) del producto con un punto de fusión de 111-113 °C.

Caracterización analítica

RMN de ¹H (DMSO d₆) δ: 7,99 (1H, d); 7,65 (1H, d); 6,85 (1H, dd); 6,4 (1H, s ancho); 4,51 (2H, s ancho); 3,25 (1H, d); 3,05 (1H, d), 2,55 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 21

1-(3-Cloropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo



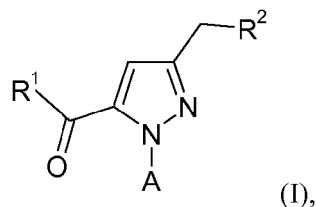
5 Se opera tal como se describe en el ejemplo 3, pero se usa 1-(3-cloropiridin-2-il)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo

Rendimiento: 98 %. Aceite viscoso.

RMN de ^1H (DMSO d_6) δ : 8,56 (1H, m), 8,24 (1H, m), 7,68 (1H, m), 7,07 (1H, s), 5,39 (1H, s ancho), 4,54 (2H, s), 4,14 (2H, c), 1,09 (3H, t) ppm.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de derivados de ácido 5-pirazolcarboxílico sustituidos en la posición 1 con alquilo/arilo de la fórmula general (I)



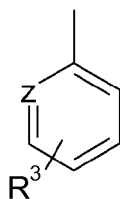
5 en la que

R¹ representa hidroxilo, halógeno, alcoxi, ariloxi,

R² representa hidroxilo, alcoxi, arilalcoxi, halógeno, O-(C=O)alquilo, O-(C=O)O-alquilo, O(C=O)haloalquilo, OSO₂alquilo, OSO₂haloalquilo, OSO₂-arilo,

A representa alquilo o

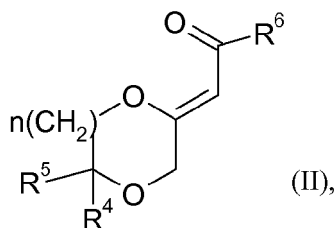
10 representa el grupo



R³ representa halógeno, CN, NO₂, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

Z representa CH, N,

15 **caracterizado porque** se hacen reaccionar 1,3-dioxolanos y 1,4-dioxanos sustituidos de la fórmula (II)



en la que

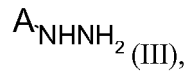
R⁴, R⁵ independientemente uno de otro representan hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi,

20 R⁴, R⁵ también pueden formar un anillo de 4, 5 o 6 miembros, saturado, dado el caso sustituido, que puede contener 1-2 heteroátomos de la serie N,S,O,

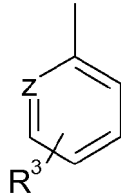
R⁶ representa trihalometilo, (C=O)Oalquilo, (C=O)Ohaloalquilo,

n representa 0 o 1,

con alquil- o arilhidrazinas de la fórmula (III)



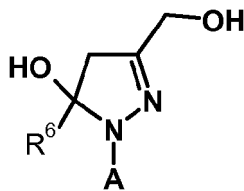
en la que A representa alquilo o el grupo



5 R^3 representa halógeno, CN, NO₂, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

Z representa CH, N,

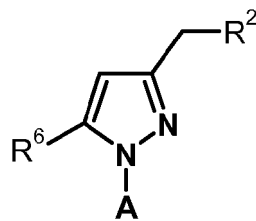
dando dihidro-1H-pirazoles sustituidos en la posición 1 con alquilo/arilo de la fórmula (IV),



(IV),

en la que R^6 y A tienen los significados indicados anteriormente,

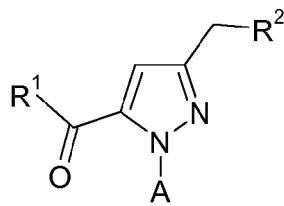
10 estos, dado el caso, se convierten posteriormente, sin aislamiento previo y con disociación de agua, en pirazoles sustituidos en la posición 1 con alquilo/arilo de la fórmula (V)



(V),

en la que R^2 , R^6 y A tienen los significados indicados anteriormente,

estos compuestos de la fórmula general (V) se convierten en derivados de ácido pirazolcarboxílico de la fórmula (I),



(I),

15

en la que R^1 , R^2 y A tienen los significados indicados anteriormente.

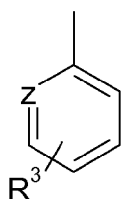
2. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

R¹ representa hidroxilo, halógeno, alcoxi (C₁-C₆),

R² representa hidroxilo, halógeno, O-(C=O)alquilo (C₁-C₆), OSO₂alilo (C₁-C₆), OSO₂haloalquilo (C₁-C₆),

A representa alquilo (C₁-C₄) o

5 representa el grupo



R³ representa, halógeno, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆),

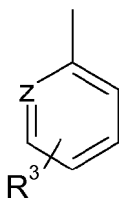
Z representa N.

10 3. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I), según una de las reivindicaciones 1 o 2, en la que

R¹ representa hidroxilo, halógeno, alcoxi (C₁-C₄),

R² representa hidroxilo, halógeno, O-(C=O)CH₃,

A representa el grupo



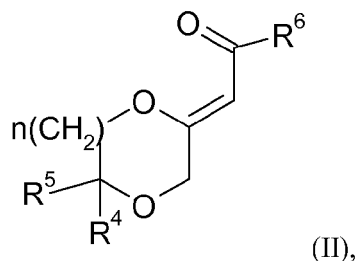
15

R³ representa cloro,

Z representa N.

20 4. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** n representa 0.

5. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** se hacen reaccionar compuestos de la fórmula (II)



(II),

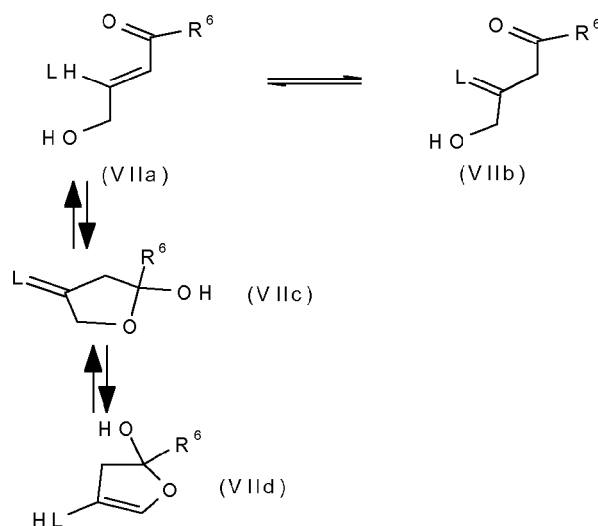
25 en la que n representa 0 y R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados indicados anteriormente,

en primer lugar con nucleófilos de la fórmula (VI)

H₂L (VI), en la que L representa O, NH o NR⁷,

R⁷ representa alquilo,

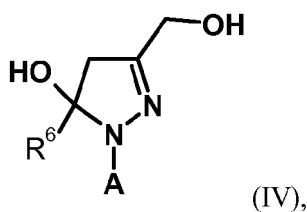
- 5 dando aminohidroxiopentenoatos o hidroxí-2,4-dioxopentenoatos de la fórmula (VII), que pueden estar presentes en forma de dos formas tautómeras (VIIa) y (VIIb) y pueden formar un anillo de la fórmula (VIIc), (VII d),



y estos, a continuación, se hacen reaccionar con arilhidrazinas de la fórmula (III) A-NHNH₂ (III),

en la que A tiene los significados indicados anteriormente,

dando dihidro-1H-pirazoles sustituidos en la posición 1 con alquilo/arilo de la fórmula (IV),



10

en la que A y R⁶ tienen los significados indicados anteriormente.

15

6. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado porque** la realización de la etapa (1) del procedimiento se realiza dentro de un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C.

20

7. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** se hace reaccionar 1 mol de un compuesto de la fórmula (II) con 0,8 moles a 2 moles de una alquil- o arilhidrazina de la fórmula (III).

8. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque

los compuestos de la fórmula (IV) se convierten directamente, añadiendo una base, en los compuestos de la fórmula (I) en la que

25

R¹ y R² representan hidroxilo, R⁶ representa (C=O)Oalquilo, y

R³, R⁴, R⁵, A y Z tienen el significado según la reivindicación 1.

5 9. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 8, caracterizado porque la base se selecciona del grupo que consta de LiOH, NaOH, KOH y CsOH y como disolventes se usan alcoholes o agua.

10 10. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque la realización de etapa (3) del procedimiento se realiza en un intervalo de temperatura de 20 °C a +150 °C.

11. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7 o 10, caracterizado porque la realización de la etapa (3) del procedimiento se realiza en condiciones ácidas con ácidos minerales u orgánicos o en condiciones básicas con bases orgánicas o inorgánicas.

15 12. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7 o 10, caracterizado porque la realización de la etapa (3) del procedimiento se realiza con alcohol o combinaciones de alcohol/HCl, alcohol/FeCl₃, alcohol/H₂SO₄ o alcohol/alcoholato.

20 13. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado porque**

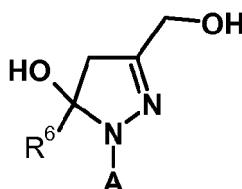
los compuestos de la fórmula (IV) se convierten con adición de un ácido (HCl) directamente en los compuestos de la fórmula (I) en la que

R¹ representa (C=O)Oalquilo, R² representa hidroxilo y R⁶ representa (C=O)Oalquilo, y

R³, R⁴, R⁵, A y Z tienen el significado según la reivindicación 1.

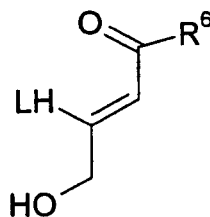
25

14. Compuestos de la fórmula (IV)

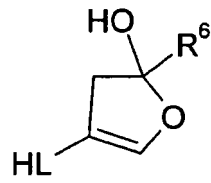
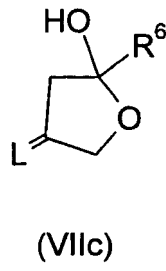
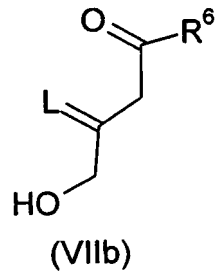


en la que R⁶ representa (C=O)Oalquilo y A tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

30 15. Compuestos de la formula general (VII), que pueden estar presentes en forma de dos tautómeros de fórmula (VIIa) y (VIIb) y pueden formar un anillo de la fórmula (VIIc), (VIId),



(VIIa)



en la que L representa O o NH y R⁶ representa CF₃ o (C=O)Oalquilo.