

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 015**

51 Int. Cl.:

C07D 231/08 (2006.01)

C07D 231/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2010 E 10734918 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.05.2014 EP 2456760**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de pirazoles sustituidos con arilo**

30 Prioridad:

23.07.2009 EP 09166238

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

08.07.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII y
LUI, NORBERT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 474 015 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 pirazoles sustituidos con arilo

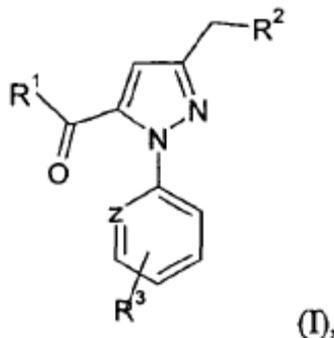
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de pirazoles sustituidos en 1 con arilo que comprende la reacción de alcoxienonas y enaminoacetonas con derivados de hidrazina para dar dihidro-1*H*-pirazoles sustituidos en 1 con arilo, a su reacción adicional con disociación de agua para dar trihalometilpirazoles sustituidos en 1 con arilo y a su procesamiento adicional.

Los pirazoles y 1*H*-pirazoles sustituidos en 1 con arilo son productos intermedios valiosos para la preparación de amidas de ácido antranílico que pueden encontrar uso como insecticidas.

Se ha descrito ya en la bibliografía que pueden formarse pirazoles mediante la reacción de 1,3-dicarbonilos o los correspondientes reactivos 1,3-bis-electrófilos con monoalquil- o monoarilhidrazinas (Synthesis 2004, N1, pág. 43-52). Sin embargo, se reseña que en el caso de monoalquil- o monoarilhidrazinas resulta una mezcla de pirazoles regioisoméricos (Tetrahedron 59 (2003), 2197-2205; Martins *et al.*, T. L. 45 (2004) 4935). Los intentos de obtener exclusivamente un regioisómero han fracasado (JOC 2007, 72822, 8243-8250). Se describe igualmente en la bibliografía un procedimiento para la preparación de trifluorometilpirazoles (documento WO 2003/016282). Se describen igualmente procedimientos de preparación de pirazoles sustituidos con (hetero)arilo (documento WO 2007/144100) en los que se obtienen los correspondientes pirazoles mediante la reducción de diésteres con DIBAL o LiAlH₄. No obstante, son necesarias a este respecto temperaturas muy bajas, y el uso de DIBAL es antieconómico.

Es por tanto objetivo de la presente invención procurar nuevos procedimientos económicos para la preparación de derivados de pirazol sustituidos en 1 con arilo y dihidro-1*H*-pirazoles sustituidos en 1 con arilo que no presenten las desventajas anteriormente descritas y que se caractericen por un procesamiento especialmente bueno y fácil de llevar a cabo también a escala industrial.

El objetivo se consigue según la presente invención mediante un procedimiento para la preparación de derivados de pirazol sustituidos en 1 con arilo de fórmula general (I)



25 en la que

R¹ representa hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno,

R¹ representa preferentemente hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, halógeno,

R¹ representa con especial preferencia hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆,

30 R² representa hidroxilo, alcoxilo, arilalcoxilo, alquiltio, halógeno, O-(C=O)-alquilo, O-(C=O)O-alquilo, (C=O)-haloalquilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-haloalquilo, OSO₂-arilo,

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

R² representa con especial preferencia hidroxilo, O(C=O)CH₃,

R³ representa H, halógeno, CN, NO₂, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

35 R³ representa preferentemente H, halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆,

R³ representa preferentemente flúor, cloro, bromo, yodo, CN, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, haloalcoxilo C₁-C₄,

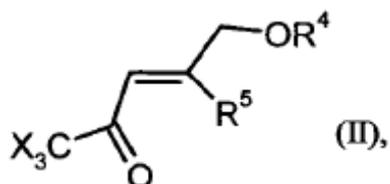
R³ representa con muy especial preferencia flúor, cloro, bromo, yodo,

R³ representa con particular preferencia cloro,

Z representa CH, N,

Z representa preferentemente y con especial preferencia N, caracterizado porque

5 se hacen reaccionar alcoxienonas y enaminoacetonas de fórmula (II)



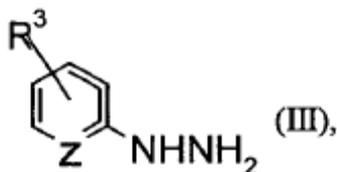
en la que

R⁴ representa H, alquilo, arilalquilo, -(C=O)-alquilo, (C=O)-haloalquilo, -(C=O)O-alquilo, SO₂-alquilo, SO₂-haloalquilo, SO₂-arilo,

10 X representa flúor, cloro,

R⁵ representa alcoxilo, dialquilamino, cicloalquilamino, tioalquilo, o representa cicloalquilo que puede contener eventualmente 1-3 heteroátomos del grupo de O, N, S,

con arilhidrazinas de fórmula (III)

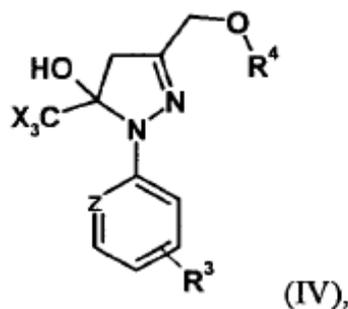


15 en la que

R³ representa H, halógeno, CN, NO₂, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

Z representa CH, N,

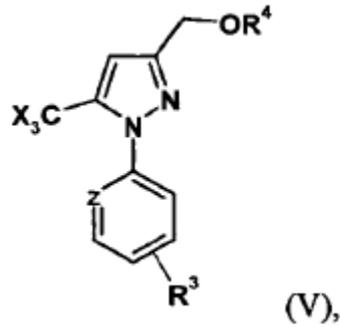
para dar dihidro-1H-pirazoles sustituidos en 1 con arilo de fórmula (IV)



20

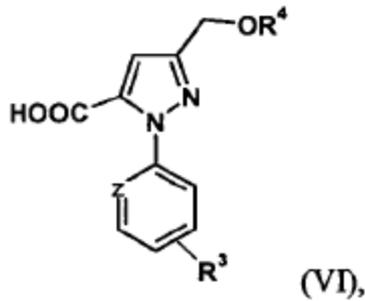
en la que X, R³, R⁴ y Z tienen los significados anteriormente dados,

se vuelven a hacer reaccionar estos eventualmente sin aislamiento previo con disociación de agua para dar trihalometilpirazoles sustituidos en 1 con arilo de fórmula (V)



en la que X, R³, R⁴ y Z tienen los significados anteriormente dados,

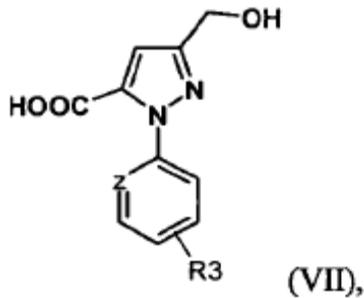
se hacen reaccionar estos compuestos de fórmula general (V) con la adición de, por ejemplo, HCl, H₂SO₄ o una base para dar ácidos pirazolcarboxílicos de fórmula (VI),



5

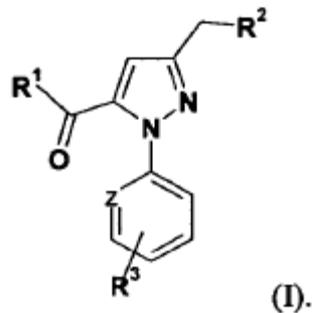
en la que R³, R⁴ y Z tienen los significados anteriormente dados,

se hacen reaccionar estos después de la escisión del grupo R⁴ para dar ácidos hidroximetilpirazólicos de fórmula (VII)



10 en la que R³ y Z tienen los significados anteriormente dados,

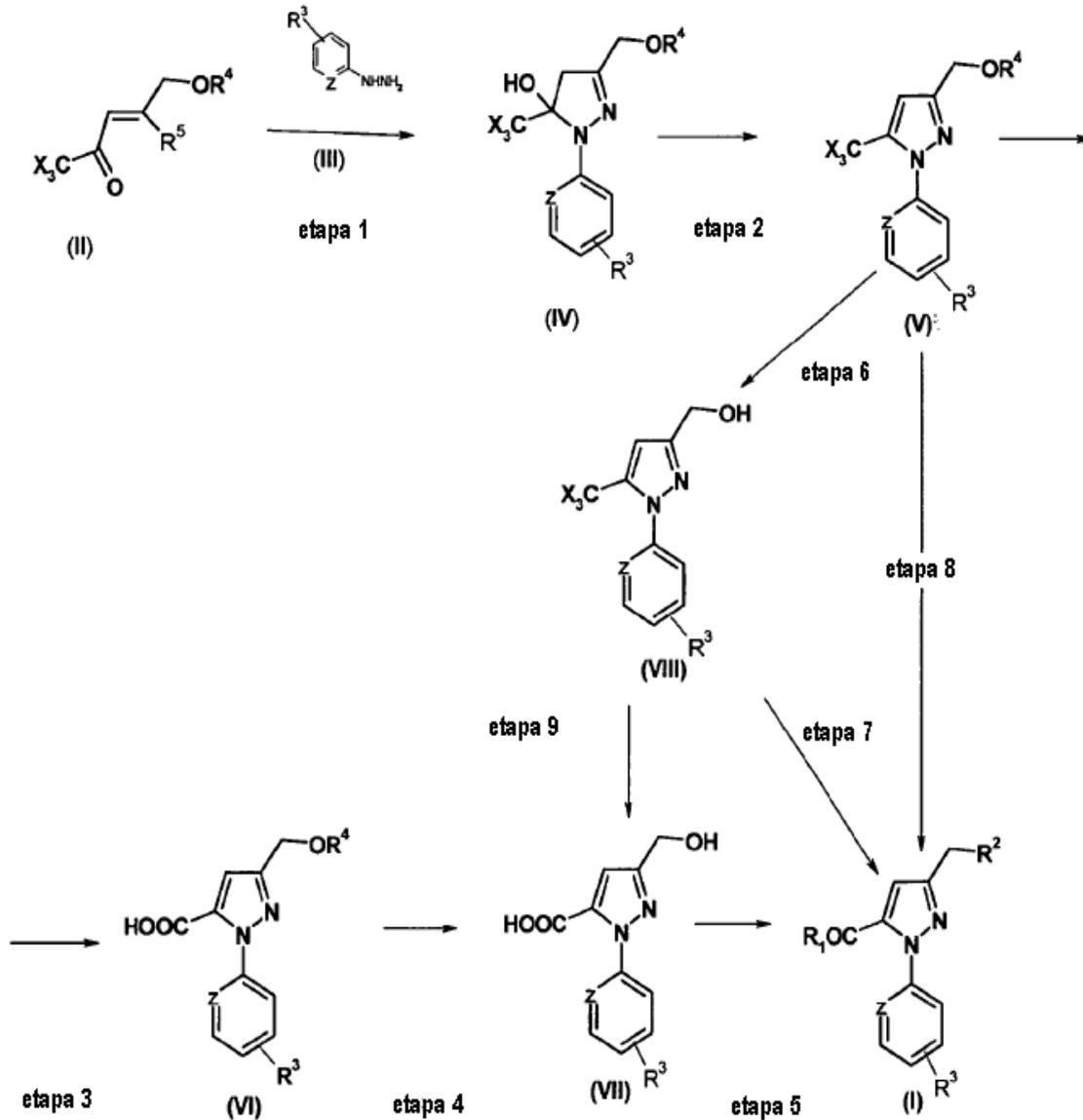
y se hacen reaccionar estos para dar compuestos de fórmula (I)



Particularmente, la reacción según la invención se caracteriza por el empleo de materias primas ventajosas como alcoxiálquenos, por ejemplo alcoxiopropeno, cloruros de ácido y arilhidrazinas, así como por un procesamiento

especialmente bueno y sencillo de llevar a cabo también a escala industrial.

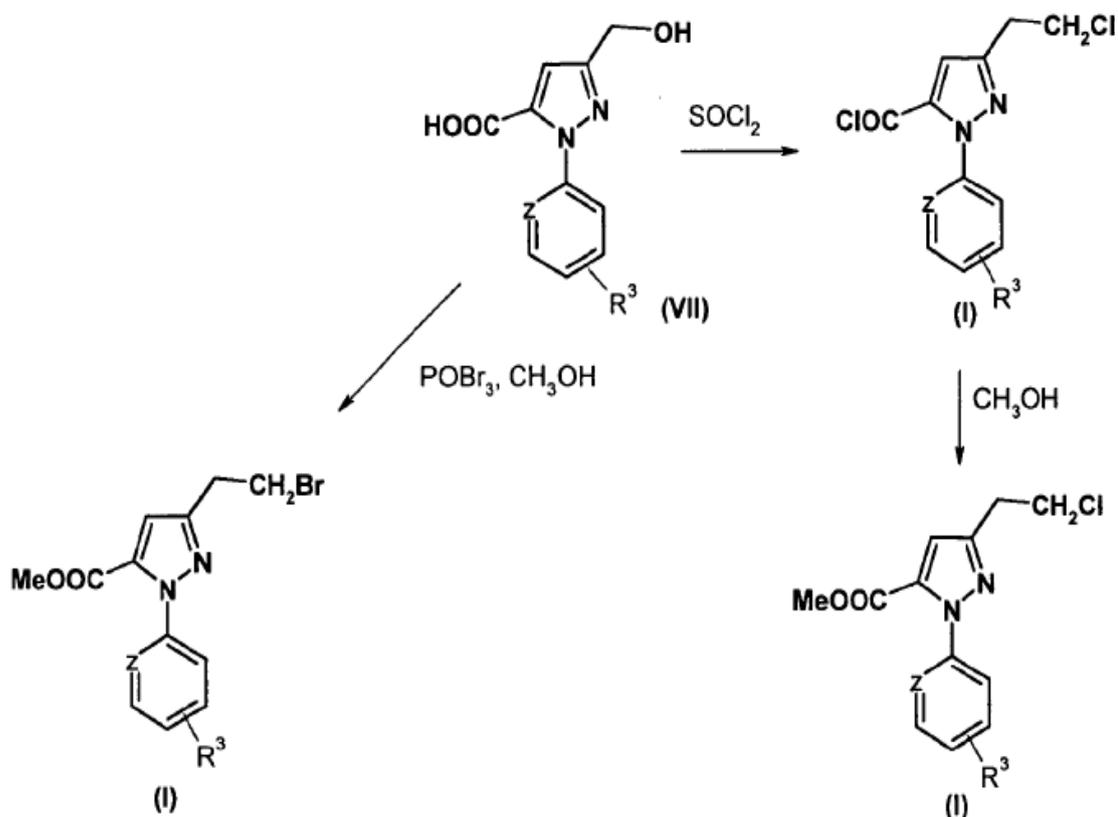
El procedimiento según la invención puede ilustrarse mediante el siguiente esquema (I):



Esquema (I)

5 en el que X, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y Z tienen los significados anteriormente dados.

La reacción de un compuesto de fórmula (VII) para dar un compuesto de fórmula (I) se realiza según procedimientos habituales y se ilustra, por ejemplo, mediante el siguiente esquema II:



en el que R³ y Z presentan los significados anteriormente dados,

Esquema (II)

Definiciones generales

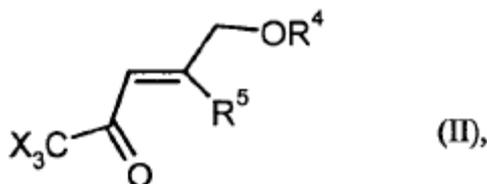
- 5 En relación con la presente invención, el término halógeno (X) comprende, a menos que se defina de otro modo, aquellos elementos que se seleccionan del grupo compuesto por flúor, cloro, bromo y yodo, usándose preferentemente flúor, cloro y bromo y con especial preferencia flúor y cloro. Los grupos sustituidos pueden estar sustituidos una o varias veces, pudiendo ser los sustituyentes iguales o distintos en las sustituciones múltiples.
- 10 Los grupos alquilo sustituidos con uno o varios átomos de halógeno (-X) = (grupos haloalquilo) se seleccionan, por ejemplo, de trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CHF₂), CCl₃, CFCl₂, CF₃CH₂, ClCH₂, CF₃CCl₂.
- Los grupos alquilo son, en relación con la presente invención a menos que se definan de otra manera, grupos hidrocarburo lineales o ramificados.
- 15 La definición de alquilo y alquilo C₁-C₁₂ comprende, por ejemplo, los significados metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, n-pentilo, n-hexilo, 1,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, n-heptilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo y n-dodecilo.
- Los grupos cicloalquilo son, en relación con la presente invención a menos que se definan de otra manera, grupos hidrocarburo saturados con forma de anillo que pueden contener eventualmente 1-3 heteroátomos del grupo de O, N y S.
- 20 Los restos arilo son en relación con la presente invención, a menos que se definan de otra manera, restos hidrocarburo aromáticos C₆-C₁₀ y 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.
- Los grupos arilalquilo y arilalcoxilo son en relación con la presente invención, a menos que se definan de otra manera, grupos alquilo o alcoxilo sustituidos con grupos arilo que pueden presentar una cadena de alquilenos. En particular, la definición de arilalquilo comprende, por ejemplo, los significados benciltilo y feniletilo; la definición de arilalcoxilo, por ejemplo, el significado benciloxilo.
- 25 Los grupos alquilarilo (grupos alcarilo) y los grupos alquilariloxilo son en relación con la presente invención, a menos que se definan de otra manera, grupos arilo sustituidos con grupos alquilo, o grupos ariloxilo que pueden presentar

una cadena de alquileo C₁₋₈ y que pueden presentar en la estructura de arilo o estructura de ariloxilo uno o varios heteroátomos que se seleccionan de O, N, P y S.

- 5 Los compuestos según la invención pueden presentarse eventualmente como mezclas de distintas formas isoméricas posibles, particularmente de estereoisómeros como, por ejemplo, E y Z, treo y eritro, así como isómeros ópticos, pero eventualmente también de tautómeros. Se dan a conocer y reivindican tanto los isómeros E y Z como los isómeros treo y eritro, así como ópticos y cualquier mezcla de estos isómeros, así como las posibles formas tautoméricas.

Alcoxienonas y enaminoacetonas de fórmula (II)

- 10 Las enonas usadas como sustancias de partida en la realización del procedimiento según la invención se definen por la fórmula (II) general.



en la que X representa flúor, cloro, con especial preferencia cloro,

- R⁴ representa H, alquilo, arilalquilo, (CO)-alquilo, (C=O)-haloalquilo, -(CO)O-alquilo, SO₂-alquilo, SO₂-haloalquilo, SO₂-arilo,
- 15 R⁴ representa preferentemente arilalquilo C₁₋₆, (C=O)-alquilo C₁₋₆, (C=O)-haloalquilo C₁₋₆, -(C=O)O-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilo C₁₋₆, SO₂-fenilo, SO₂-haloalquilo C₁₋₆,
- R⁴ representa con especial preferencia (C=O)-alquilo C₁₋₆, (C=O)-haloalquilo C₁₋₆, -(C=O)O-alquilo C₁₋₆, SO₂-alquilo C₁₋₆,
- R⁴ representa con muy especial preferencia (C=O)-alquilo C₁₋₆, (C=O)-haloalquilo C₁₋₆,
- 20 R⁴ representa con particular preferencia (C=O)CH₃,
- R⁵ representa alcoxilo, dialquilamino, cicloalquilamino, tioalquilo, o representa cicloalquilo que puede contener eventualmente 1-3 heteroátomos del grupo de O, N y S,
- R⁵ representa preferentemente alcoxilo C₁₋₆, dialquil C₁₋₆-amino, morfolino, tioalquilo,
- R⁵ representa con especial preferencia alcoxilo C₁₋₄,
- 25 R⁵ representa con muy especial preferencia metoxilo.

Son ejemplos de alcoxienonas u enaminoacetonas de fórmula (II) adecuadas según la invención, por ejemplo:

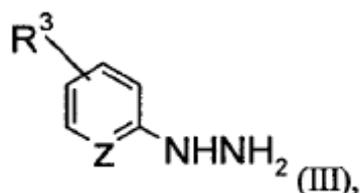
acetato de 5,5,5-tricloro-2-metoxi-4-oxopent-2-en-1-ilo, 1,1,1-tricloro-5-hidroxi-4-metoxipent-3-en-2-ona, 5-(benciloxi)-1,1,1-tricloro-4-metoxipent-3-en-2-ona, acetato de 5,5,5-trifluoro-2-metoxi-4-oxopent-2-en-1-ilo, tricloroacetato de (2Z)-5,5,5-tricloro-2-metoxi-4-oxopent-2-en-1-ilo.

- 30 Los compuestos de fórmula (II) son nuevos con excepción de aquel compuesto de fórmula (II) en la que X representa Cl, R⁴ representa fenilo y R⁵ representa metoxilo, que ya se ha descrito en la bibliografía (véase Synthesis 2001, N. 13, 1959).

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar 5-bromo-1,1,1-trihalo-4-alcoxipent-3-en-2-ona con O-nucleófilos adecuados en determinadas condiciones de reacción.

- 35 **Arilhidrazinas de fórmula general (III)**

Las hidrazinopiridinas usadas según la presente invención son compuestos de fórmula general (III)



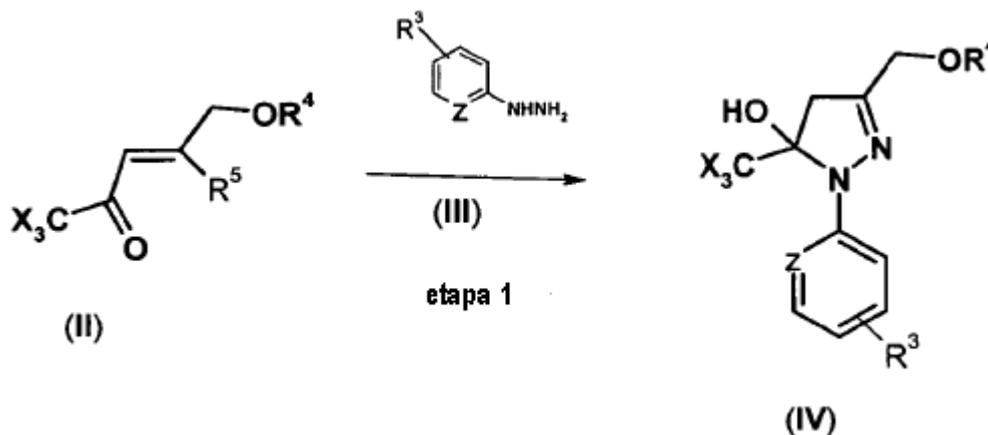
en la que

- R^3 representa H, halógeno, CN, NO_2 , alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,
- 5 R^3 representa preferentemente H, halógeno, CN, NO_2 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , haloalcoxilo C_1-C_6 ,
- R^3 representa con especial preferencia flúor, cloro, bromo, yodo, CN, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalcoxilo C_1-C_4 ,
- R^3 representa con muy especial preferencia flúor, cloro, bromo, yodo,
- 10 R^3 representa con particular preferencia cloro,
- Z representa CH, N,
- Z representa preferentemente y con especial preferencia N.

Son ejemplos de hidrazinopiridinas adecuadas según la invención 3-cloro-2-hidrazinopiridina, fenilhidrazina, o- y p-clorofenilhidrazina, nitrofenilhidrazina y O-metilfenilhidrazina.

15 Etapa (1)

En una primera forma de realización del presente procedimiento, se hacen reaccionar primero alcoxienonas y enaminocetonas de fórmula (II) con arilhidrazinas de fórmula (III). A continuación de ello, se hacen reaccionar los productos intermedios formados en la etapa (1) para dar los derivados de 5-trihalometilpirazol de fórmula (V) con disociación de agua (etapa 2).



20

en la que Z, X, R^3 , R^4 y R^5 tienen los significados anteriormente dados.

- Sorprendentemente, se ha encontrado que la reacción de alcoxienonas y enaminocetonas de fórmula (II) con arilhidrazinas de fórmula (III) se realiza regioselectivamente para dar 1-(aril)dihidropirazoles de fórmula (IV). El segundo regioisómero no se observó. Además, es conocido que los acetatos, sulfonatos o carbonatos orgánicos reaccionan con N-nucleófilos (como por ejemplo aminas o hidrazinas) con escisión del grupo acetato, el grupo sulfonato o el grupo carbonato dando amidas e hidrazidas. Por eso, ha de considerarse sorprendente que, en el caso de la reacción de alcoxienonas de fórmula (II) en la que R^4 representa (C=O)-alquilo, (C=O)-haloalquilo, (C=O)O-alquilo, SO_2 -alquilo, SO_2 -haloalquilo o SO_2 -arilo con arilhidrazinas de fórmula general (III) que presentan una fuerte nucleofilia, tenga lugar solo la ciclación y se generen los derivados de aril-5-hidroxi-5-(haloalquil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo de fórmula (IV) desconocidos hasta ahora con alto rendimiento.
- 25
- 30

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

La etapa de procedimiento (1) según la invención se lleva a cabo en general a presión normal. Sin embargo, también es posible como alternativa trabajar a vacío, para retirar el agua y alcohol.

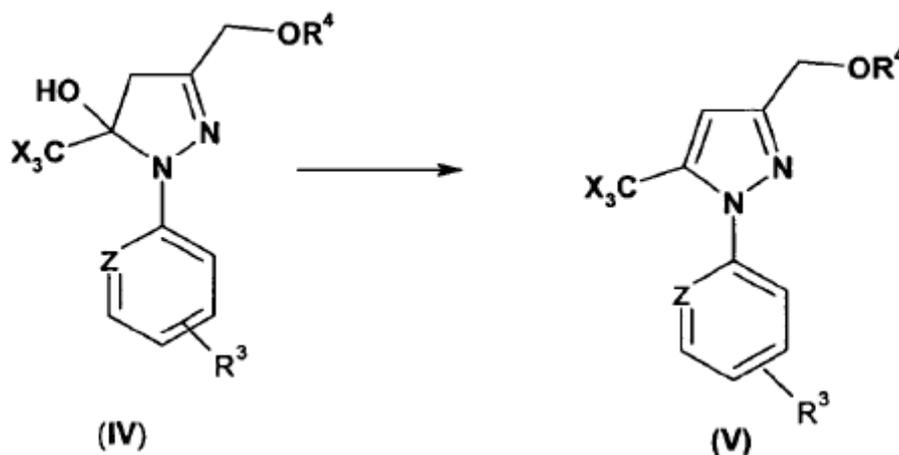
El tiempo de reacción no es crítico y puede elegirse, dependiendo del tamaño de la preparación y la temperatura, en un intervalo entre pocos minutos y varias horas.

- 5 En la realización de la etapa de procedimiento según la invención, se hacen reaccionar 1 mol de enona de fórmula (II) con 0,8 mol a 1,5 mol, preferentemente de 0,9 mol a 1,2 mol, con especial preferencia con una cantidad equimolar de arilhidrazina de fórmula (III).

10 Son disolventes adecuados, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos como, por ejemplo, éter de petróleo, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; hidrocarburos halogenados como, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano; éteres como dietiléter, diisopropiléter, metil-*terc*-butiléter, metil-*terc*-amiléter, dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, n- o isobutironitrilo o benzonitrilo; amidas como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilformanilida, *N*-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; sulfóxidos como dimetilsulfóxido o sulfonas como sulfolano; THF o acetonitrilo. Los derivados de aril-5-hidroxi-5-(haloalquil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-3-ilo formados pueden utilizarse sin procesamiento previo en la etapa (2) posterior, en que tiene lugar la disociación de agua. En muchos casos, la disociación de agua tiene lugar ya durante la ciclación.

20 Como alternativa, estos productos intermedios pueden aislarse mediante etapas de procesamiento adecuadas y eventualmente purificación adicional. Solo en un momento posterior puede disociarse entonces el agua.

Etapa 2. Disociación de agua



en la que Z, X, R³ y R⁴ tienen los significados anteriormente dados.

25 Para la disociación de agua se tienen en cuenta los siguientes reactivos: H₂SO₄, CF₃COOH, PivCl, POCl₃, ácido polifosfórico, SOCl₂, (CH₃CO)₂O, (CF₃CO)₂O, cloruro de oxalilo, fosgeno y difosgeno.

Se prefieren (CF₃CO)₂O, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y fosgeno.

La realización de la etapa de procedimiento (A) según la invención se realiza preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C, con especial preferencia a temperaturas de -10 °C a +70 °C.

30 La etapa de procedimiento (2) según la invención se lleva a cabo en general a presión normal. Sin embargo, también es posible como alternativa trabajar a vacío o a sobrepresión (por ejemplo, reacción con fosgeno). También es posible escindir el agua solo térmicamente.

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

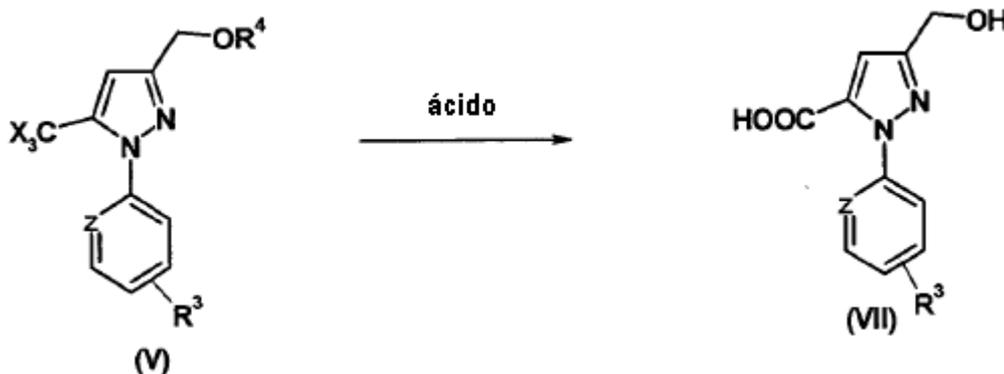
35 En la realización de la etapa de procedimiento según la invención, se hacen reaccionar 1 mol de 1-(aril)-5-(trihaloalquil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazol-5-ol de fórmula (IV) con 0,9 mol a 2,5 mol, preferentemente 1 mol a 1,8 mol, con especial preferencia con la cantidad equimolar de agente deshidratante.

Son disolventes adecuados, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos como, por ejemplo, éter de petróleo, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; hidrocarburos

- 5 halogenados como, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano; éteres como dietiléter, diisopropiléter, metil-*terc*-butiléter, metil-*terc*-amiléter, dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, *n*-isobutironitrilo o benzonitrilo; cetonas como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o ciclohexanona; amidas como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilformanilida, *N*-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico; sulfóxidos como dimetilsulfóxido o sulfonas como sulfolano. Se usan con especial preferencia metil-*terc*-butiléter, tolueno, xileno, dicloroetano, diclorometano, clorobenceno, ciclohexano o metilciclohexano, con muy especial preferencia tolueno, xileno, THF, CH₂Cl₂, dicloroetano o metil-*terc*-butiléter.

Etapas 3 y 4

- 10 En una forma de realización preferente del procedimiento según la invención, se transforma el 1-*aril*-5-(trihalometil)-1*H*-pirazol de fórmula (V) directamente en el ácido 3-(hidroximetil)-1-(*piridin*-2-il)-1*H*-pirazol-5-carboxílico de fórmula (VII)



en la que Z, X, R³ y R⁴ tienen los significados anteriormente dados.

- 15 La reacción se lleva a cabo generalmente en condiciones ácidas o básicas.

Se prefieren ácidos minerales, por ejemplo, H₂SO₄, HCl, HSO₃Cl, HF, HBr, HI, H₃PO₄ o ácidos orgánicos, por ejemplo, CF₃COOH, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico.

La reacción puede acelerarse mediante la adición de catalizadores como, por ejemplo, FeCl₃, AlCl₃, BF₃, SbCl₃ y NaH₂PO₄. La reacción puede llevarse a cabo sin la adición de ácido solo en agua.

- 20 La hidrólisis básica se realiza en presencia de bases orgánicas como trialkilaminas, alquilpiridinas, fosfazenos y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno (DBU), bases inorgánicas como hidróxidos de metales alcalinos como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos de metales alcalinos (Na₂CO₃, K₂CO₃) y acetatos como NaOAc, KOAc, LiOAc y alcoholatos como, por ejemplo, NaOMe, NaOEt, NaO-*terc*-Bu, KO-*terc*-Bu.

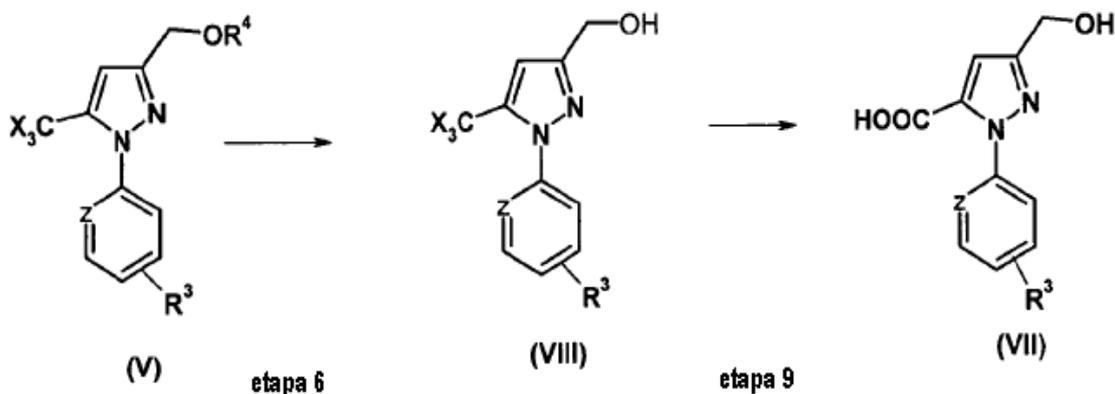
- 25 La realización de la etapa de procedimiento (A) según la invención se realiza preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de 20 °C a 120 °C, con especial preferencia a temperaturas de 30 °C a 110 °C.

La etapa de procedimiento (2) según la invención se lleva a cabo en general a presión normal. Sin embargo, también es posible como alternativa trabajar a vacío o a sobrepresión (por ejemplo, reacción en autoclave con HCl acuoso).

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

- 30 **Etapas 6 y 9**

En una forma de realización adicional del procedimiento según la invención, se escinde en primer lugar el grupo R⁴ (etapa 6). A continuación, se realiza la hidrólisis del grupo trihalometilo (etapa 9).



en la que Z, X y R³ tienen los significados anteriormente dados.

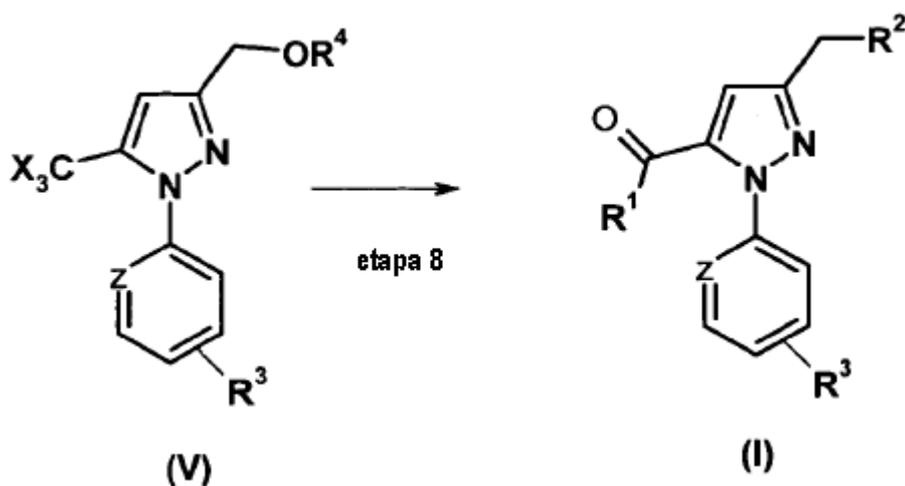
- 5 La escisión del grupo protector depende de la definición del resto R⁴. En caso de que R⁴ represente alquilo C₁-C₆ o bencilo, la escisión puede realizarse en presencia de BBr₃, HCl, HI, Me₃SiI, PyHCl, FeCl₃ o BF₃, en el caso de bencilo, adicionalmente con hidrógeno en presencia de un catalizador. La escisión del grupo acetato, mesilato o sulfonato se realiza generalmente en condiciones ácidas o básicas. Se prefieren ácidos minerales, por ejemplo, H₂SO₄, HCl, HSO₃Cl, HF, HBr, HI, H₃PO₄ o ácidos orgánicos, por ejemplo, CF₃COOH, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico.

La escisión puede llevarse a cabo también sin adición de ácidos o bases calentando en agua.

- 10 La hidrólisis básica se realiza generalmente con bases inorgánicas baratas como hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos de metales alcalinos (Na₂CO₃, K₂CO₃) y acetatos como NaOAc, KOAc, LiOAc y alcoholatos como, por ejemplo, NaOMe, NaOEt, NaO-*terc*-Bu, KO-*terc*-Bu. Pueden utilizarse también bases orgánicas como trialquilaminas, alquilpiridinas, fosfazenos y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno (DBU).

Etapa 8

- 15 En caso de que R⁴ represente alquilo o bencilo, el grupo CX₃ puede transformarse directamente en el grupo éster. Por tanto, los compuestos de fórmula (V) pueden transformarse directamente en los compuestos de fórmula (I) (etapa 8).



en la que

- 20 X, R³ y Z presentan los significados anteriormente dados,
 R¹ representa alcoxilo C₁-C₆,
 R¹ representa preferentemente metoxilo, etoxilo, propoxilo,

R^2 representa alcoxilo C_1-C_6 , arilalcoxilo C_1-C_6 ,

R^2 representa preferentemente arilalcoxilo C_1-C_6 .

Con este fin, se emplean, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o las combinaciones de alcohol/HCl, alcohol/ $FeCl_3$, alcohol/ H_2SO_4 o alcohol/alcoholato.

5 La etapa de reacción 8 puede llevarse a cabo en sustancia o en un disolvente. Preferentemente, se lleva a cabo la reacción en un disolvente. Los disolventes adecuados se seleccionan por ejemplo del grupo compuesto por agua, hidrocarburos alifáticos y aromáticos como, por ejemplo, n-hexano, benceno o tolueno, que pueden estar sustituidos con átomos de flúor y cloro como cloruro de metileno, dicloroetano, fluorobenceno, clorobenceno o diclorobenceno; éteres como, por ejemplo, dietiléter, difeniléter, metil-*tert*-butiléter, isopropiléter, dioxano, diglima, dimetilglicol, dimetoxietano (DME) o THF; nitrilos como metilnitrilo, butilnitrilo o fenilnitrilo; amidas como dimetilformamida (DMF) o *N*-metilpirrolidona (NMP) o mezclas de dichos disolventes, en los que agua, acetonitrilo y diclorometano son especialmente bien adecuados.

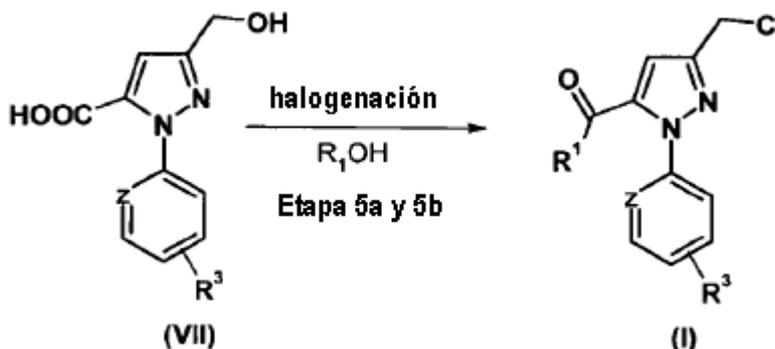
15 En caso de que OR^4 represente $O(C=O)$ -alquilo u OSO_2 -alquilo (compuesto de fórmula (V)), el grupo CX_3 puede transformarse directamente en el grupo éster. Por tanto, los compuestos de fórmula (V) pueden transformarse directamente en los compuestos de fórmula (I) $R^2 = OH$ (etapa 8).

Etapa 7

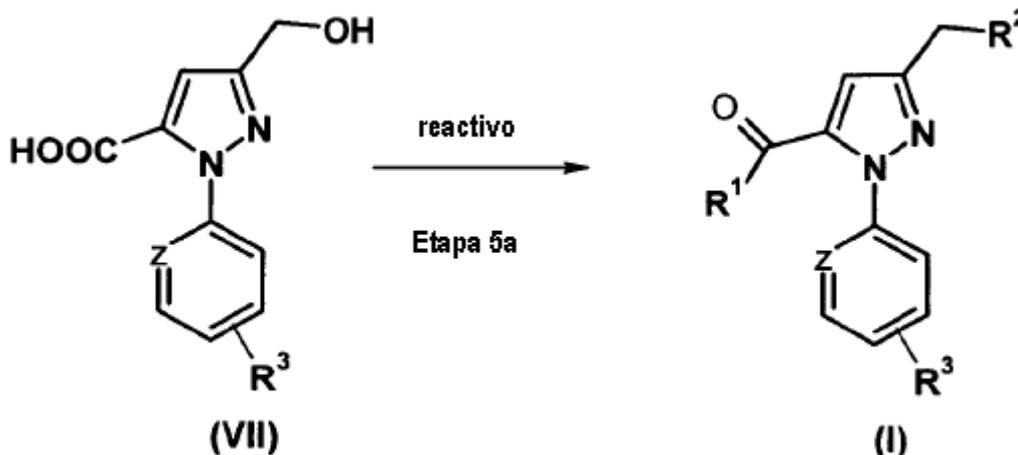
20 En caso de que OR^4 represente OH (compuesto de fórmula (VIII)), el grupo CX_3 puede transformarse directamente en el grupo éster. Por tanto, los compuestos de fórmula (VIII) pueden transformarse directamente en los compuestos de fórmula (I) $R^2 = OH$ (Etapa 7). Con este fin, se emplean, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o la combinación de alcohol/HCl, alcohol/ $FeCl_3$, alcohol/ H_2SO_4 o alcohol/alcoholato.

Etapa 5

Los compuestos de fórmula (VII) usados en la realización del procedimiento según la invención se transforman en un proceso de dos etapas en los compuestos de fórmula (I).



25 En primer lugar, se transforman los compuestos de fórmula (VII) con un agente halogenante en los correspondientes halogenuros de ácido. Al mismo tiempo, tiene lugar el intercambio del grupo hidroxilo por halógeno.



en la que R¹ representa halógeno y R² representa cloro, bromo o flúor.

Para la formación de halogenuros de ácido y para el intercambio de hidroxilo por halógeno, son adecuados los siguientes reactivos: SOCl₂, POCl₃, cloruro de oxalilo, fosgeno, difosgeno, POBr₃, PBr₃, SF₄, HCF₂CF₂N(Me)₂ y PI₃. Se prefieren SOCl₂, cloruro de oxalilo, POCl₃ o fosgeno.

- 5 La realización de la etapa de halogenación según la invención (etapa 5a) se realiza preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C, con especial preferencia a temperaturas de -10 °C a +70 °C.

La etapa de procedimiento según la invención se lleva a cabo en general a presión normal. Sin embargo, también es posible como alternativa trabajar a vacío o a sobrepresión (por ejemplo, reacción con fosgeno).

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

En la realización de la etapa de procedimiento según la invención, se hacen reaccionar 1 mol de ácido de fórmula (VII) con 1,9 mol a 2,5 mol, preferentemente 1,95 mol a 2,2 mol, con especial preferencia con la cantidad equimolar (2 eq) del agente clorante.

- 15 Son disolventes adecuados, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos como, por ejemplo, éter de petróleo, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina; hidrocarburos halogenados como, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, n- o isobutironitrilo o benzonitrilo; amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida del ácido hexametilfosfórico. Se usan con especial preferencia tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, cloruro de metileno o dicloroetano, con muy especial preferencia tolueno, xileno, CH₂Cl₂ o ClCH₂CH₂Cl.
- 20

En la **etapa 5b**, reaccionan los halogenuros de ácido con alcohol con formación de ésteres de fórmula (I).

Se prefieren alcoholes como: metanol, etanol, propanol, isopropanol o ciclohexanol.

- 25 La realización de la etapa de procedimiento según la invención se realiza preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de -20 °C a + 100 °C, con especial preferencia a temperaturas de -10 °C a +40 °C.

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

- 30 En la realización de la etapa de procedimiento según la invención se hacen reaccionar 1 mol de halogenuro de ácido de fórmula (VII) con 1 a 3 eq., preferentemente 1 eq., de alcohol. La reacción puede llevarse a cabo en alcohol como disolvente. La halogenación y reacción con alcohol se llevan a cabo generalmente en una reacción de un recipiente.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención son productos intermedios valiosos en la síntesis de amidas del ácido antranílico (documentos W02007/112893, W02007/144100).

Ejemplos de preparación

35 **Ejemplo 1**

[5-Bromo-],1,1-tricloro-4-metoxipent-3-en-2-ona

Se preparó según el procedimiento de Gerus *et al.*, Synthesis 2001, N. 3,431-436. Rendimiento 90 %.

Ejemplo 2

Acetato de 5,5,5-tricloro-2-metoxi-4-oxopent-2-en-1-ilo.

- 40 Se agitaron 29,6 g (0,1 mol) de 5-bromo-1,1,1-tricloro-4-metoxipent-3-en-2-ona, 17 g de acetato de potasio, 5 g de bromuro de tetrabutilamonio y 8 g de ácido acético en 300 ml de acetonitrilo durante 16 horas a 40 °C. Se concentró la mezcla a vacío y se añadió agua al residuo. Se extrajo el producto con acetato de etilo, se lavó la fase orgánica con agua y se eliminó completamente el disolvente a vacío.

- 45 Se obtuvieron 25,4 g (85 %) del producto en forma de un sólido marrón claro de 97 % de pureza por CL. P.f.: 53-55 °C.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,05 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,2 (s, 2H), 6,1 (s, 1H) ppm. CG/EM m/z 275.

Ejemplo 3

Acetato de [1-(3-cloropiridin-2-il)-5-hidroxi-5-(triclorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metilo.

Se dispusieron 27,5 g (0,1 mol) de acetato de 5,5,5-tricloro-2-metoxi-4-oxopent-2-en-1-ilo y 14,4 g (0,1 mol) de 3-cloro-2-hidrazinopiridina en 200 ml de etanol y se agitó la mezcla durante 3 h a 25 °C. Se separó por filtración el sedimento y se lavó con ciclohexano.

- 5 Se obtuvieron 34 g del producto (90 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco con un punto de fusión de 105-106 °C.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,07 (s, 3H), 3,30 (dt, 1H), 3,78 (dt, 1H), 4,79 (dt, 1H), 4,84 (dt, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,22 (dd, 1H), 9,46 (s a, 1H) ppm.

Ejemplo 4

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

Se disolvieron 38,7 g de acetato de [1-(3-cloropiridin-2-il)-5-hidroxi-5-(triclorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]metilo en 200 ml de metil-*terc*-butiléter y se añadieron 12,6 g de cloruro de oxalilo durante 2 h (fuerte desprendimiento de gas).

Se agitó después la mezcla durante 5 h a 25 °C y se concentró completamente a vacío.

- 15 Se obtuvieron 36 g del producto en forma de un aceite viscoso que cristalizó después de 10 h a temperatura ambiente. P.f.: 40 °C.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 2,0 (s, 3H), 5,1 (dd, 2H), 7,0 (s, 1H), 7,6 (dd, 1H), 8,1 (dd, 1H), 8,5 (dd, 1H) ppm.

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

- 20 Se disolvieron 36,9 g de acetato de 1-(3-cloropiridin-2-il)-5-(triclorometil)-1H-pirazol-3-il]metilo en 100 ml de etanol y se añadieron 20 g de NaOH (en forma de solución al 40 % en agua). Después de 1 hora, se diluyó la mezcla con 300 ml de agua, se separó el producto por filtración, se lavó con agua y se secó.

Se obtuvieron 30 g (95 %) del producto en forma de un sólido blanco. P.f.: 109-111 °C.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 4,55 (2H); 6,95 (1H); 7,55 (dd, 1H); 8,05 (dd, 1H); 8,5 (dd, 1H) ppm.

- 25 **Ejemplo 6**

Clorhidrato del ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxílico

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 H₂SO₄ (en forma de una solución al 10 % en agua) durante 3 h a 80 °C.

Se enfrió la mezcla a 0 °C y se separó por filtración el sedimento, se lavó con acetonitrilo y se secó.

- 30 Rendimiento: 90 %. P.f.: 173-175 °C.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ: 3,5 (s a, 1H), 4,50, (2H); 5,2 (s a), 6,95 (1H); 7,55 (dd, 1H); 8,05 (dd, 1H); 8,5 (dd, 1H), 13 (s a) ppm.

Ejemplo 7*Clorhidrato de 2-[5-carboxi-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il]-3-cloropiridinio*

- 35 Se trabaja como se describe en el ejemplo 6, pero se toma acetato de 1-(3-cloropiridin-2-il)-5-(triclorometil)-1H-pirazol-3-il]metilo.

Rendimiento 95 %, p.f.: 173-175 °C.

Ejemplo 8*Ácido 3-[(benciloxi)metil]-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico*

- 40 Se calentaron 4,4 g de 2-[3-[(benciloxi)metil]-5-(triclorometil)-1H-pirazol-1-il]-3-cloropiridina y 30 ml de H₂SO₄ al 20 % durante 24 h a 100 °C.

Se separó el sedimento por filtración y se lavó con agua. El rendimiento ascendía a un 92 %.

RMN-¹H (CDCl₃) δ 4,61 (2H, s); 4,63 (m, 2H), 6,97 (1H, s); 7,2-7,4 (5H, m); 7,42 (1H, m); 7,96 [(1H, d, 2 Hz)]; 8,5 [(1H, d, 2 Hz)] ppm.

Ejemplo 9

Clorhidrato del ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxílico

- 5 Se calentaron 3,43 g de ácido 3-[(benciloxi)metil]-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico y 20 ml de HCl (al 37,5 %) durante 2 horas a 100 °C y se concentró entonces completamente la mezcla de reacción a vacío a 1 kPa. Se obtuvo ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxílico en forma de la sal clorhidrato. Mediante neutralización con NaHCO₃, se obtuvo el ácido libre en forma de sólido blanco. El rendimiento ascendió a un 94 %.

10 Ejemplo 10.

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

- 15 Se dispusieron 29 g (0,1 mol) de clorhidrato del ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxílico en 100 ml de tolueno. Se añadieron en porciones 24 g de SOCl₂ a 60 °C. Se calentó la mezcla durante 3 h a 70 °C, disolviéndose completamente el sedimento en la solución. Se añadió gota a gota lentamente metanol (30 ml) a la mezcla y se agitó después la solución durante 1 h a 30 °C. A continuación, se concentró la solución a vacío. Se obtuvo un 95 % de producto con una pureza del 96 %.

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 3,7 (3H, s); 4,7 (2H, s); 7,1 (1H, s); 7,5 (1H, m); 8,05 [(1H, m)]; 8,5 [(1H, m)] ppm.

Ejemplo 11.

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

- 20 Se calentaron 30,5 g de [1-(2-metilfenil)-5-(triclorometil)-1H-pirazol-3-il]metanol y 300 ml de metanol durante 3 h a 90 °C en autoclave. Se eliminó el metanol a vacío y se purificó el producto mediante cromatografía. Rendimiento: 80 %.

Caracterización analítica

RMN-¹H (CD₃CN) δ: 7,4-7,2 (4H, m); 6,95 (1H, s), 4,55 (2H, s); 3,75 (3H, s); 11,95 (3H, s) ppm.

Ejemplo 12.

- 25 *1-(3-Cloropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo*

Se calentaron 32,6 g de [1-(3-cloropiridin-2-il)-5-(triclorometil)-1H-pirazol-3-il]metanol y 300 ml de metanol durante 3 h a 90 °C en autoclave. Se eliminó el metanol a vacío y se lavó el sedimento con agua. Rendimiento: 25 g, 94 %. P.f.: 104 °C.

Ejemplo 13.

- 30 *3-(Clorometil)-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo*

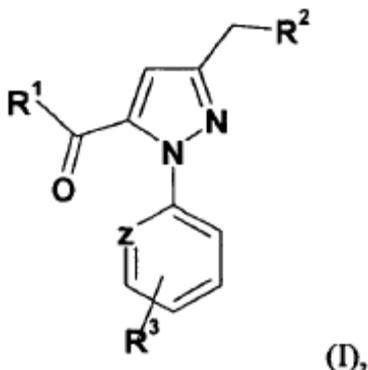
Se disolvió 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (26,7 g, 0,1 mol) en 150 ml de CH₂Cl₂ y se enfrió la solución a 5 °C. Se añadió gota a gota lentamente SOCl₂ (0,12 mol) en 30 ml de CH₂Cl₂ a esta temperatura. Se agitó después la mezcla durante 4 h a 40 °C y se concentró a vacío. Se volvió a utilizar el producto sin purificación.

- 35 Caracterización analítica

RMN-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.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de derivados de pirazol sustituidos con arilo de fórmula general (I)

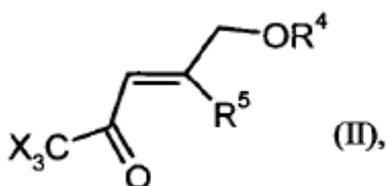


en la que

- 5 R¹ representa hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, halógeno,
- R² representa hidroxilo, alcoxilo, arilalcoxilo, alquiltio, halógeno, O-(C=O)-alquilo, O-(C=O)O-alquilo, (C=O)-haloalquilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-haloalquilo, OSO₂-arilo,
- R³ representa halógeno, CN, NO₂, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,
- 10 Z representa CH, N,

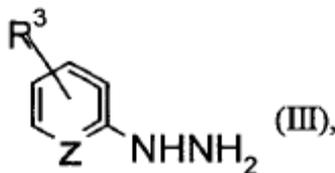
caracterizado porque

(A) se hacen reaccionar alcoxienonas y enaminoacetonas de fórmula (II)



en la que

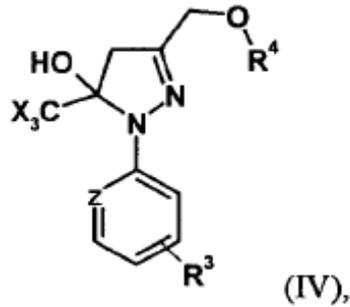
- 15 R⁴ representa H, alquilo, arilalquilo, -(C=O)-alquilo, (C=O)-haloalquilo, -(C=O)O-alquilo, SO₂-alquilo, SO₂-haloalquilo, SO₂-arilo,
- X representa flúor, cloro,
- R⁵ representa alcoxilo, dialquilamino, cicloalquilamino o tioalquilo, representa cicloalquilo que puede contener eventualmente 1-3 heteroátomos del grupo de O, N o S,
- 20 con arilhidrazinas de fórmula (III)



en la que

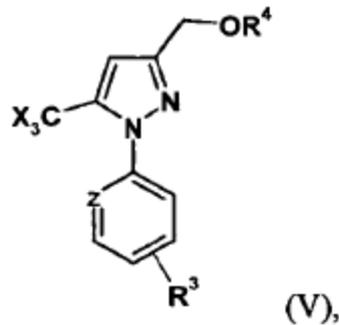
- 25 R³ representa halógeno, CN, NO₂, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoxilo, haloalcoxilo, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,
- Z representa CH, N,

para dar dihidro-1*H*-pirazoles sustituidos en 1 con arilo de fórmula (IV)



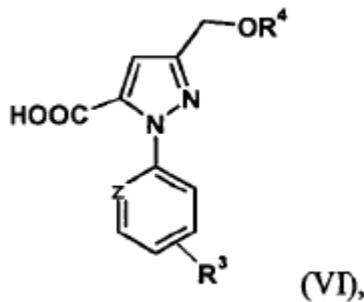
en la que X, R³, R⁴, Z tienen los significados anteriormente dados;

5 (B) se vuelven a hacer reaccionar estos eventualmente sin aislamiento previo con disociación de agua para dar trihalometilpirazoles sustituidos en 1 con arilo de fórmula (V)



en la que X, R³, R⁴, Z tienen los significados anteriormente dados,

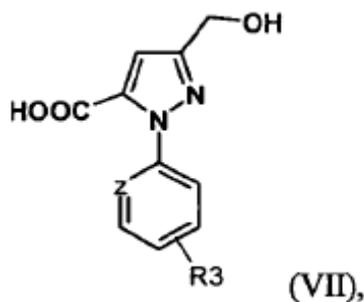
(C) se hacen reaccionar estos compuestos de fórmula general (V) con la adición de, por ejemplo, HCl, H₂SO₄ o una base para dar ácidos pirazolcarboxílicos de fórmula (VI),



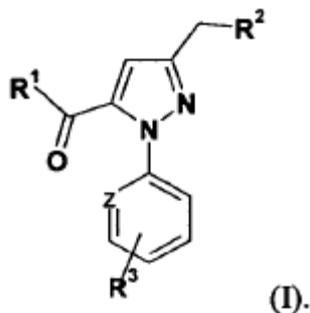
10

en la que R³, R⁴, Z tienen los significados anteriormente dados,

(D) se hacen reaccionar estos después de la escisión del grupo R⁴ para dar ácidos hidroximetilpirazólicos de fórmula (VII)



en la que R³, Z tienen los significados anteriormente dados, y
(E) se hacen reaccionar estos para dar compuestos de fórmula (I)



2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque**

- 5 R¹ representa hidroxilo, alcoxilo C₁-C₆, halógeno,
R² representa hidroxilo, halógeno, O-(C=O)-alquilo C₁-C₆,
R³ representa halógeno, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, haloalcoxilo C₁-C₆,
X representa flúor, cloro,
Z representa N,
- 10 R⁴ representa arilalquilo C₁-C₆, (C=O)-alquilo C₁-C₆, (C=O)-haloalquilo C₁-C₆, -(C=O)O-alquilo C₁-C₆, SO₂-
alquilo C₁-C₆, SO₂-fenilo, SO₂-haloalquilo C₁-C₆,
R⁵ representa alcoxilo C₁-C₆, dialquil C₁-C₆-amino, morfolino, tioalquilo.

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque**

- 15 R¹ representa alcoxilo C₁-C₆, hidroxilo,
R² representa hidroxilo, C(=O)CH₃,
R³ representa cloro,
R⁴ representa (C=O)CH₃,
R⁵ representa metoxilo,
X representa cloro,
- 20 Z representa N.

4. Compuestos de fórmula general (IV) según la reivindicación 1, **caracterizados porque**

- X, R³, Z tienen los significados anteriormente dados,
R⁴ representa (C=O)-alquilo C₁-C₆, (C=O)-haloalquilo C₁-C₆.

5. Compuestos de fórmula general (V) según la reivindicación 1, **caracterizados porque**

- 25 X, R³, Z tienen los significados anteriormente dados,
R⁴ representa (C=O)-alquilo C₁-C₆, (C=O)-haloalquilo C₁-C₆.

6. Compuestos de fórmula general (IV) según la reivindicación 4, **caracterizados porque**

- R⁴ representa (C=O)CH₃ y X representa cloro.

7. Compuestos de fórmula general (V) según la reivindicación 5, **caracterizados porque**

- 30 R⁴ representa (C=O)CH₃ y X representa cloro.