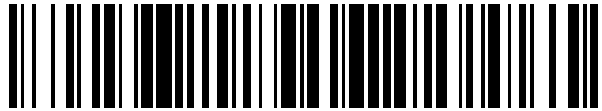


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 465**

51 Int. Cl.:

C07C 67/10 (2006.01)

C07C 69/007 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2010 E 10732671 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2456747**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de alcoxienuonas y enaminocetonas**

30 Prioridad:

23.07.2009 EP 09166239

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

15.09.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PAZENOK, SERGII;
LUI, NORBERT y
NEEFF, ARND**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 494 465 T3

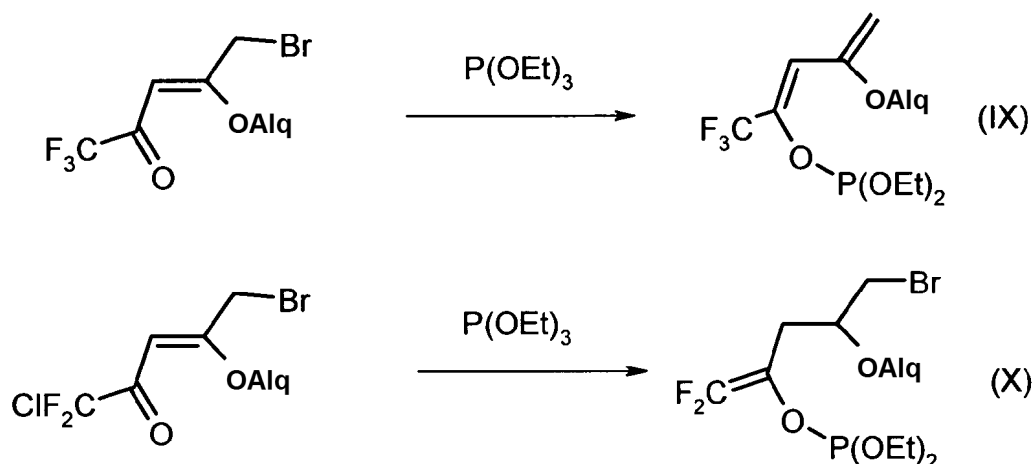
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 alcoxienonas y enaminoacetonas

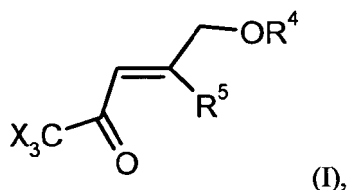
La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de alcoxienonas y enaminoacetonas. Las alcoxienonas y las enaminoacetonas son valiosos productos intermedios para la preparación de pirazoles y amidas de ácido antranílico que pueden usarse como insecticidas.

En la bibliografía se conoce que la 5-bromo-1,1,1-trihalo-4-metoxipent-3-en-2-ona tiene tres centros de reacción (en el carbono del carbonilo, así como en el carbono C4 y C5) que pueden reaccionar de manera diferente dependiendo del tipo de nucleófilo y las condiciones. Así, Gerus y col. (Coll. Czech Chem. Comm, 2009, v. 74, N 2, pág. 335-346) describen que las alcoxienonas reaccionan con fosfitos de trietilo con formación de productos de "Arbuzov" de fórmula (IX) o productos de "Perkow" de fórmula (X) (véase el siguiente Esquema (A)):



El objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento que permita intercambiar selectivamente el átomo de halógeno en la posición 5, por ejemplo, de los compuestos 5-halo-1,1,1-trihalo-4-(alcoxi)pent-3-en-2-ona o 5-halo-1,1,1-trihalo-4-(dialquilamino)pent-3-en-2-ona por O-nucleófilos sin atacar el grupo trihalometilo en el carbono del carbonilo. El procedimiento debe ser idóneo para la producción industrial del producto. Otro objetivo de la presente invención es desarrollar un procedimiento que permita proporcionar alcoxienonas y enaminoacetonas en cantidad y pureza suficientes para la posterior preparación de pirazoles y amidas de ácido antranílico.

Según la invención, el objetivo se alcanzó mediante un procedimiento para la preparación de las alcoxienonas y enaminoacetonas de fórmula (I)



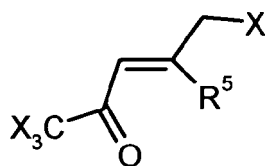
en la que

R⁴ representa -(C=O)alquilo,

X representa halógeno,

R⁵ representa alcoxi, dialquilamino, pudiendo formar los grupos alquilo dado el caso un anillo que dado el caso puede contener 1-2 heteroátomos más de la serie O, N, S, representa cicloalquilamino, tioalquilo,

caracterizado porque se hacen reaccionar los compuestos de fórmula general (III)



(III)

en la que R^5 tiene los significados especificados anteriormente y X representa, independientemente entre sí, flúor, cloro, bromo o yodo, con un compuesto de fórmula general (II)



en la que

Cat representa un catión, representa Li, Na, K, Cs, (alquil)₄N, (alquil)₄P, (aril)₄P,

R^4 representa -(C=O)alquilo,

R^4 representa preferiblemente -(C=O)alquilo (C₁-C₆),

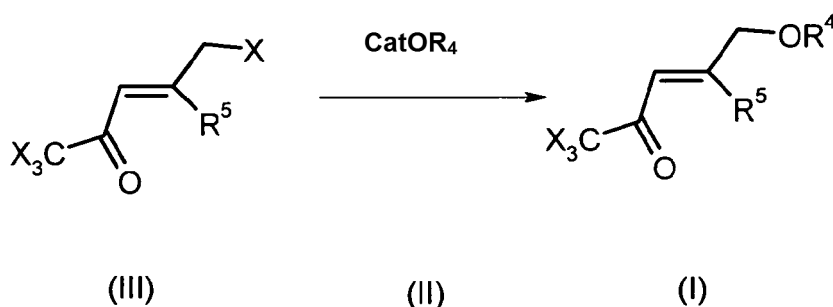
10 R^4 representa con especial preferencia -(C=O)-alquilo (C₁-C₆),

R^4 representa de manera muy especialmente preferida -(C=O)CH₃,

dando alcoxi-enonas según la invención y enamino-enonas de fórmula (I) que pueden procesarse en pirazoles y amidas de ácido antranílico.

15 El procedimiento proporciona los compuestos de fórmula (I) sin reacciones secundarias y, por tanto, no presenta las desventajas descritas en el estado de la técnica.

Especialmente se considera completamente sorprendente que 5-halo-1,1,1-trihalo-4-(alcoxi)pent-3-en-2-ona o 5-halo-1,1,1-trihalo-4-(dialquilamino)pent-3-en-2-ona reaccionen regioselectivamente con los compuestos de fórmula (II) y que el átomo de halógeno en la posición 5 se intercambie por O-nucleófilos, por ejemplo, el grupo OR^4 , sin atacar el grupo trihalometilo X_3CO .



(III)

(II)

(I)

Esquema (B)

20

en la que Cat, X, R^4 , R^5 tienen los significados especificados anteriormente.

Definiciones generales

25 En relación con la presente invención, el término halógeno (X), mientras que no se defina de otro modo, comprende aquellos elementos que se seleccionan del grupo constituido por flúor, cloro, bromo y yodo, prefiriéndose flúor, cloro y bromo y usándose con especial preferencia flúor y cloro. Los grupos sustituidos pueden estar mono o polisustituidos, pudiendo ser los sustituyentes iguales o distintos en el caso de polisustituciones.

Los grupos alquilo sustituidos con uno o varios átomos de halógeno (-X) (= grupos haloalquilo) se seleccionan, por ejemplo, de trifluorometilo (CF₃), difluorometilo (CHF₂), CCl₃, CFC₂, CF₃CH₂, ClCH₂, CF₃CCl₂.

En el contexto de la presente invención, a menos que se defina de otro modo, los grupos alquilo son grupos hidrocarburo lineales o ramificados.

La definición 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.

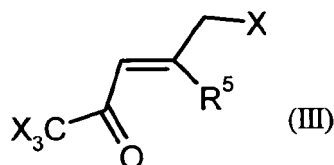
En el contexto de la presente invención, a menos que se defina de otro modo, los grupos cicloalquilo son grupos hidrocarburo saturados cíclicos que dado el caso pueden contener 1-3 heteroátomos de la serie O, N, S.

En el contexto de la presente invención, a menos que se defina de otro modo, los restos arilo son restos de hidrocarburos C₆-C₁₀ 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 compuestos según la invención pueden presentarse dado el caso como mezclas de distintas formas isoméricas posibles, especialmente de estereoisómeros como, por ejemplo, isómeros E y Z, treo y eritro, así como isómeros ópticos, pero dado el caso también de tautómeros. Se dan a conocer y se reivindican tanto los isómeros E como también los Z, como también los isómeros treo y eritro, y también los isómeros ópticos, mezclas discrecionales de estos isómeros, así como las posibles formas tautómeras.

Compuestos de fórmula (III)

Los compuestos usados como sustancias de partida en la realización del procedimiento según la invención se definen en general por la fórmula (III):



20 en la que

X representa, independientemente entre sí, flúor, cloro, bromo, yodo, preferiblemente representa flúor, cloro o bromo, con especial preferencia representa cloro o bromo,

25 R⁵ representa alcoxi, dialquilamino, pudiendo formar los grupos alquilo dado el caso un anillo que dado el caso puede contener 1-2 heteroátomos más de la serie O, N, S, representa cicloalquilamino, tioalquilo, preferiblemente representa alcoxi, con especial preferencia representa alcoxi (C₁-C₆).

Las 5-halo-1,1,1-trihalo-4-metoxipent-3-en-2-onas pueden prepararse según el procedimiento de Gerus y col., Synthesis 2001, N. 3, 431-436.

Ejemplos de compuestos adecuados según la invención de fórmula (III) son, por ejemplo:

30 5-Bromo-1,1,1-tricloro-4-metoxipent-3-en-2-ona, 5-cloro-1,1,1-tricloro-4-metoxipent-3-en-2-ona, 5-bromo-1,1,1-trifluoro-4-metoxipent-3-en-2-ona, 5-bromo-1,1,1-tricloro-4-etoxipent-3-en-2-ona, 5-cloro-1,1,1-trifluoro-4-metoxipent-3-en-2-ona, 5-cloro-1,1,1-trifluoro-4-dimetilaminopent-3-en-2-ona.

Compuestos de fórmula (II)

Los compuestos usados como sustancias de partida en la realización del procedimiento según la invención se definen en general por la fórmula (II)

35
$$\text{CatOR}^4 \quad (\text{II})$$

en la que Cat y R⁴ tienen los significados especificados anteriormente.

A modo de ejemplo, pero no de forma limitante, son de mencionar los siguientes compuestos de fórmula (II): NaOAc, KOAc, CsOAc.

Los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse comercialmente.

40 La realización de la etapa de procedimiento según la invención se realiza preferiblemente en el transcurso de un intervalo de temperatura de 10 °C a 100 °C, con especial preferencia a temperaturas de 20 °C a 80 °C. La etapa de procedimiento según la etapa se realiza en general a presión normal.

El tiempo de reacción no es crítico y puede elegirse en función del tamaño de la mezcla y la temperatura, en un intervalo entre 30 min y varias horas.

5 En la realización de la etapa del procedimiento según la invención se hace reaccionar 1 mol de la haloenona de fórmula (III) con 0,8 moles a 1,5 moles, preferiblemente 0,9 moles a 1,2 moles, con especial preferencia con la cantidad equimolar del compuesto de fórmula (II).

10 Disolventes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos, alicíclicos o aromáticos como, por ejemplo, éter de petróleo, n-hexano, n-heptano, ciclohexano, metilciclohexano, benceno, tolueno, xileno o decalina, e hidrocarburos halogenados como, por ejemplo, clorobenceno, diclorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, dicloroetano o tricloroetano, éteres como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil-terc-butílico, éter metil-terc-amílico, dioxano, tetrahydrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o anisol; nitrilos como acetonitrilo, propionitrilo, n- o iso-butironitrilo o benzonitrilo; amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilformanilida, N-metilpirrolidona o triamida de ácido hexametilfosfórico; sulfóxidos como sulfóxido de dimetilo o sulfonas como sulfolano, alcoholes como metanol, etanol, isopropanol. Se usan con especial preferencia acetonitrilo, tolueno, etanol, THF, diglima, N-metilpirrolidona, 1,2-dietoxietano.

15 La reacción puede acelerarse mediante la adición de catalizadores.

20 Como catalizadores pueden usarse sustancias que en general aceleran las reacciones con O-nucleófilos. Por ejemplo, pueden usarse bromuros alcalinos o yoduros alcalinos como, por ejemplo, yoduro de sodio, yoduro de potasio, bromuro de potasio, bromuro de amonio o yoduro de amonio; yoduros de tetraalquilamonio, bromuros de tetraalquilamonio o sulfatos de tetraalquilamonio como, por ejemplo, cloruro de tetraetilamonio, bromuro de tetraetilamonio, cloruro de tetrabutilamonio o bromuro de tetrabutilamonio; cloruros o bromuros o yoduros de tetraalquil o tetraarilfosfonio como, por ejemplo, bromuro de bis(dimetilamino)[(1,3-dimetilimidazolidin-2-iliden)amino]metilio, bromuro de hexadecil-tri-butil-fosfonio, bromuro de esteariltributilfosfonio, bromuro de tetrabutilfosfonio, bromuro de tetra-butil-fosfonio, bromuro de tetraoctilfosfonio, cloruro de tetrafenilfosfonio, bromuro de tetrafenilfosfonio, bromuro de tetraquis(dimetilamino)fosfonio, bromuro de tetraquis-(dietilamino)fosfonio, cloruro o bromuro de tetraquis(dipropilamino)fosfonio; éteres corona, por ejemplo, 18-corona-6.

25 La cantidad de catalizador puede variar del 0,1 al 15 por ciento en peso, referido al compuesto de fórmula (II) usado. Son posibles mayores cantidades de catalizador, pero no son económicas.

Martins y col. (Synthesis 2001, 13, 1959) describen que la 5-bromo-1,1,1-tricloro-4-metoxipent-3-en-2-ona reacciona con fenol en presencia de potasa a 80 °C en acetonitrilo con intercambio de Br/OPh.

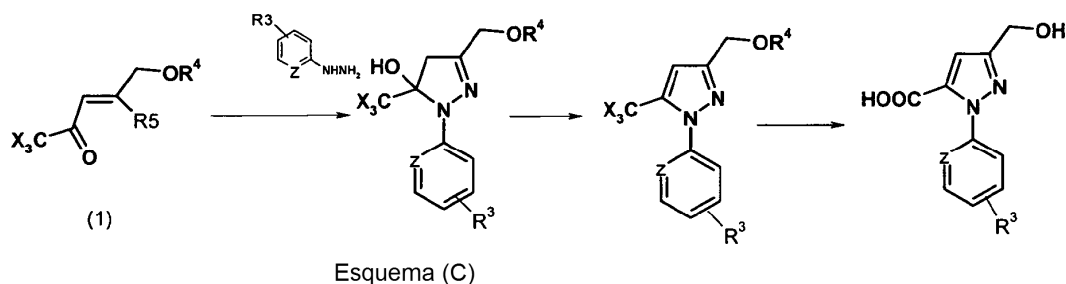
30 En el presente caso, esta reacción dio una mezcla compleja de varios productos, dominando la degradación del grupo CCl_3 .

35 Para evitar la degradación de la forma halogenada (especialmente en el caso de enonas de CCl_3), a la mezcla de reacción se añade ácido y mediante esto se reduce la basicidad de la mezcla de reacción. De esta manera se suprime significativamente la formación de productos secundarios mediante la degradación del grupo CCl_3 . La cantidad de ácido puede variar de 0,05 a 1 equivalente referido al compuesto de fórmula (III) usado. Como adición se consideran HCl, H_2SO_4 , CH_3COOH , CF_3COOH , prefiriéndose CH_3COOH , HCl y H_2SO_4 .

El procesamiento de la mezcla de reacción se realiza de forma anhidra mediante la liberación de la mezcla de sales (filtración) y eliminación de los disolventes a vacío. También es posible el procesamiento acuoso. También es posible hacer reaccionar más adelante la mezcla sin aislamiento intermedio.

40 La pureza de los compuestos de fórmula (I) es muy alta y se encuentra en el intervalo del 95-97 %, lo que permite usar los compuestos sin etapa de purificación. La reacción según la invención destaca especialmente por el uso de materias primas económicas, así como por una conducción de procedimiento especialmente buena y sencilla de realizar incluso a escala industrial.

45 Los compuestos de fórmula (I) según la invención son productos intermedios importantes para la preparación de pirazoles según el Esquema (C) que a su vez son valiosos productos intermedios en la síntesis de amidas de ácido antranílico (documentos WO2007/112893, WO2007/144100).



en las que

Z representa CH, N,

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

R⁴, R⁵ y X tienen los significados especificados anteriormente.

Ejemplos de preparación

Ejemplo 1

10 Se preparó 5-bromo-1,1,1-tricloro-4-metoxipent-3-en-2-ona según el procedimiento de Gerus y col., Synthesis 2001, N. 3, 431-436. Rendimiento del 90 %.

Ejemplo 2

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

15 29,6 g (0,1 moles) 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 se agitaron en 300 ml de acetonitrilo durante 16 horas a 40 °C. La mezcla se concentró a vacío y al residuo se añadió agua. El producto se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con agua y el disolvente se eliminó completamente a vacío.

Se obtuvieron 25,4 g (85 %) del producto como sólido marón claro con una pureza por CL del 97 %, punto de fusión 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.

20 EM/CG: m/z 274.

Ejemplo 3

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

25 29,6 g (0,1 moles) de 5-bromo-1,1,1-tricloro-4-metoxipent-3-en-2-ona, 19,1 g de acetato de cesio, 5 g de bromuro de tetrabutilamonio y 8 g de ácido acético se agitaron en 300 ml de acetonitrilo durante 8 horas a 25 °C. El precipitado se separó por filtración y la fase orgánica se concentró a vacío.

Se obtuvieron 26,8 g (90 %) del producto como sólido marón claro con una pureza por CL del 98 %. Punto de fusión 54-55 °C.

Ejemplo 4

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

30 24,8 g (0,1 moles) de 5-bromo-1,1,1-trifluoro-4-metoxipent-3-en-2-ona, 20 g de acetato de potasio, 5 g de bromuro de tetrabutilamonio y 8 g de ácido acético se agitaron en 300 ml de acetonitrilo durante 20 horas a 40 °C. El precipitado se separó por filtración y el disolvente se eliminó completamente a vacío. Se obtuvieron 15,8 g (70 %) como aceite marrón claro con una pureza del 85 %.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2,17 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 6,15 (s, 1H) ppm. EM/CG: m/z 226.

35 Ejemplo 4 b

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 éter metil-terc-butílico y en el plazo de 2 horas se añadieron gota a gota 12,6 g de cloruro de oxalilo (fuerte desprendimiento de gases). La mezcla se agitó durante 5 horas a 25 °C y se concentró completamente a vacío.

- 5 Se obtuvieron 36 g del producto como aceite viscoso que cristalizó después de aproximadamente 10 horas a temperatura ambiente. Punto de fusión 40-42 °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

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

- 10 27,5 g (0,1 moles) de acetato de 5,5,5-tricloro-2-metoxi-4-oxopent-2-en-1-ilo y 14,4 g (0,1 moles) de 3-cloro-2-hidrazinopiridina se dispusieron en 200 ml de etanol y la mezcla se agitó durante 3 horas a 25 °C. El precipitado se separó por filtración y se lavó con ciclohexano.

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

- 15 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 5 b

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

- 20 36,9 g de acetato de [1-(3-cloropiridin-2-il)-5-(triclorometil)-1H-pirazol-3-il]metilo se disolvieron en 100 ml de etanol y se añadieron 20 g de NaOH (como disolución del 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 30 g (95 %) del producto como sólido blanco.

Punto de fusión 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.

Ejemplo 6

- 25 *Clorhidrato de ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxílico*

38,7 g (0,1 moles) de [1-(3-cloropiridin-2-il)-5-(triclorometil)-1H-pirazol-3-il]metanol y 10 g de H₂SO₄ (como disolución del 10 % en agua) se agitaron durante 3 horas a 80 °C.

La mezcla se enfrió a 0 °C; el precipitado se separó por filtración y se lavó con acetonitrilo y se secó.

Rendimiento del 90 %. Punto de fusión 173-175 °C.

- 30 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 ha descrito en el Ejemplo 6, pero se toma acetato de [1-(3-cloropiridin-2-il)-5-(triclorometil)-1H-pirazol-3-il]metilo.

Rendimiento del 95 %. Punto de fusión 173-175 °C.

Ejemplo 8

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

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

El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El rendimiento ascendió al 92 %.

Caracterización:

RMN ¹H (DMSO-d₆) 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 de ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxílico

- 5 3,43 g de ácido 3-[(benciloxi)metil]-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico y 20 ml de HCl (37,5 %) se calentaron durante 2 horas a 100 °C y luego la mezcla de reacción se concentró completamente a vacío a 10 mbar (1 kPa). Se obtuvo ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxílico como clorhidrato. Mediante la neutralización con NaHCO₃ se obtuvo el ácido libre como sólido blanco. El rendimiento ascendió al 94 %.

Ejemplo 10

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

- 10 Se dispuso clorhidrato de ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxílico (0,1 moles) en 100 ml de tolueno. Se añadieron 24 g de SOCl₂ en porciones a 60 °C. La mezcla se calentó durante 3 horas a 70 °C, disolviéndose completamente el precipitado en la disolución. Se añadió gota a gota lentamente metanol (30 ml) a la mezcla y la disolución se agitó 1 hora a 30 °C. A continuación, la disolución se concentró a vacío. El 95 % del producto se obtuvo con una pureza del 96 %.

- 15 Caracterización:

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

- 20 32,6 g de [1-(3-cloropiridin-2-il)-5-(triclorometil)-1H-pirazol-3-il]metanol y 300 ml de metanol se calentaron durante 3 horas a 90 °C en autoclave. El metanol se eliminó a vacío y el precipitado se lavó con agua. Rendimiento 25 g, 94 %. Punto de fusión 104 °C.

Ejemplo 12

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

- 25 Se disolvió 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (26,7 g, 0,1 moles) en 150 ml de CH₂Cl₂ y la disolución se enfrió a 5 °C. A esta temperatura se añadió gota a gota lentamente SOCl₂ (0,12 moles) en 30 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se agitó 4 horas a 40 °C y se concentró a vacío. El producto puede usarse más adelante sin purificación.

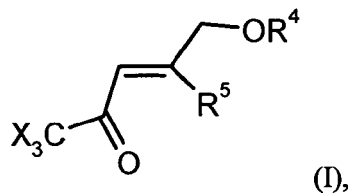
Caracterización analítica

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.

30

REIVINDICACIONES

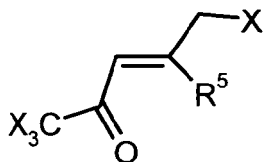
1. Procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula general (I)



en la que

- 5 R^4 representa $-(C=O)$ alquilo,
 X representa halógeno,
 R^5 representa alcoxi, dialquilamino, pudiendo formar los grupos alquilo dado el caso un anillo que dado el caso puede contener 1-2 heteroátomos más de la serie O, N, S, representa cicloalquilamino, tioalquilo,

caracterizado por que se hacen reaccionar los compuestos de fórmula general (III)



(III) ,

- 10 en la que R^5 tiene los significados especificados anteriormente y X representa, independientemente entre sí, flúor, cloro, bromo o yodo,
 con un compuesto de fórmula general (II)



- 15 en la que
 Cat representa un catión, representa Li, Na, K, Cs, (alquil)₄N, (alquil)₄P, (aril)₄P,

R^4 representa $-(C=O)$ alquilo,

dando compuestos de fórmula (I).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado por que**

- 20 R^4 representa $-(C=O)$ alquilo (C_1-C_6),
 X representa cloro o bromo,
 R^5 representa alcoxi (C_1-C_6).

3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado por que** adicionalmente se añade un ácido.

- 25 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1, 2 o 3, **caracterizado por que** el ácido se selecciona de HCl, H_2SO_4 , CH_3COOH o CF_3COOH .

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** se usa un catalizador.

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que como ácido se usa CH_3COOH y como catalizador bromuro de tetrabutilamonio.