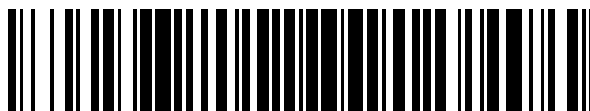


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 991**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A01N 43/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.03.2010** **E 10712340 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014** **EP 2414345**

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

30 Prioridad:

03.04.2009 EP 09157317

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

03.12.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

PAZENOK, SERGII;
LUI, NORBERT y
BLASCHKE, HARRY

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 523 991 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 piridilo

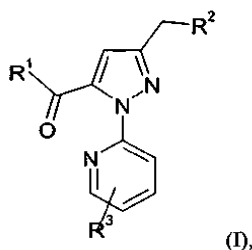
La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar pirazoles sustituidos en 1 con piridilo que comprende la reacción de acetilencetonas con derivados de hidrazina para dar dihidro-1H-pirazoles sustituidos en 1 con piridilo, su transformación posterior mediante disociación de agua en trihalogenometilpirazoles sustituidos en 1 con piridilo y su procesamiento posterior.

Los pirazoles y dihidro-1H-pirazoles sustituidos en 1 con piridilo son productos intermedios valiosos para la preparación de amidas de ácido antranílico, que pueden usarse como insecticidas.

En la literatura se ha descrito ya que los pirazoles pueden formarse mediante reacción de 1,3-carbonilos o reactivos 1,3-bis-electrófilos correspondientes con monoalquil- o aril-hidrazinas (Synthesis 2004, N1. páginas 43-52). No obstante, se ha informado que en el caso de monoalquil- o monoaril-hidrazinas 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, 72822 8243-8250). En la literatura 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 por reducción de diésteres con DIBAL o LiAlH_4 . Sin embargo, a este respecto, se precisan temperaturas muy bajas, y el uso de DIBAL no es rentable.

Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es proporcionar procedimientos nuevos rentables para preparar derivados de pirazol sustituidos en 1 con piridilo y dihidro-1H-pirazoles sustituidos en 1 con piridilo que no presenten las desventajas descritas anteriormente.

El objetivo se logró según la presente invención mediante un procedimiento de preparación de derivados de pirazol sustituidos con piridilo de la fórmula (I)



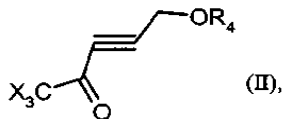
en la que

R^1 representa alcoxi, hidroxilo, ariloxi, alquilariloxi, alquilo, cicloalquilo, halógeno,

R^2 representa hidroxilo, alcoxi, arilalcoxi, alquiltio, representa cloro, bromo, flúor, yodo, $\text{O}-(\text{C}=\text{O})$ alquilo, $\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{O}$ -alquilo, OSO_2 alquilo, OSO_2Ph , OSO_2 -halogenoalquilo, OSO_2 -arilo,

caracterizado porque

se hacen reaccionar acetilencetonas de la fórmula (II)

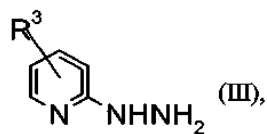


en la que

R^4 representa un grupo protector, seleccionado de entre alquilo (C_1 - C_6), arilo, bencilo, tetrahidropirano, $(\text{C}=\text{O})$ -alquilo, (CO) - O -alquilo, $\text{Si}(\text{alquilo})_3$

y X representa halógeno,

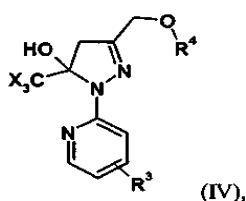
con hidrazinopiridinas de la fórmula (III)



en la que

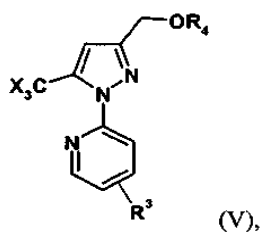
R³ representa halógeno, CN, NO₂, alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

- 5 dando dihidro-1H-pirazoles sustituidos en 1 con piridilo de la fórmula (IV),



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

y estos, dado el caso, se transforman posteriormente, sin aislamiento previo, por disociación de agua, dando trihalogenometilpirazoles sustituidos en 1 con piridilo de la fórmula (V)

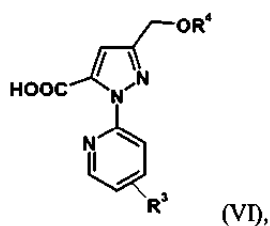


10

en la que R³ y R⁴ tienen los significados indicados anteriormente,

y estos compuestos de la fórmula general (V)

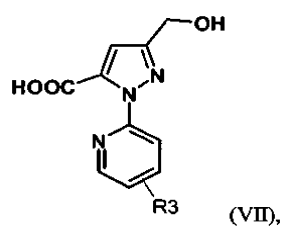
se hacen reaccionar con adición de, por ejemplo, H₂SO₄ dando ácidos pirazolcarboxílicos de la fórmula (VI),



15

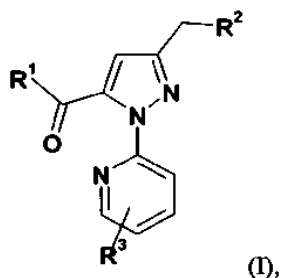
en la que R³ y R⁴ tienen los significados indicados anteriormente,

y estos, mediante disociación del grupo protector R⁴, se transforman en ácidos hidroximetilpirazólicos de la fórmula (VII),



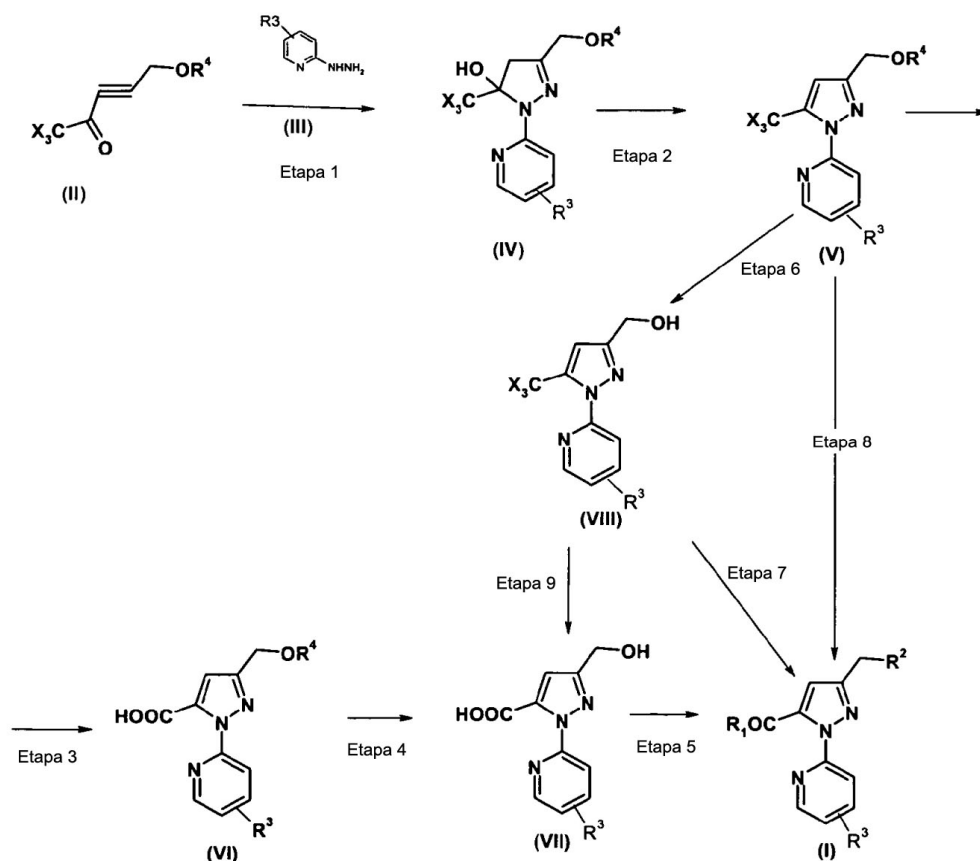
en la que R^3 tiene los significados indicados anteriormente,

y estos se hacen reaccionar dando compuestos de la fórmula (I)

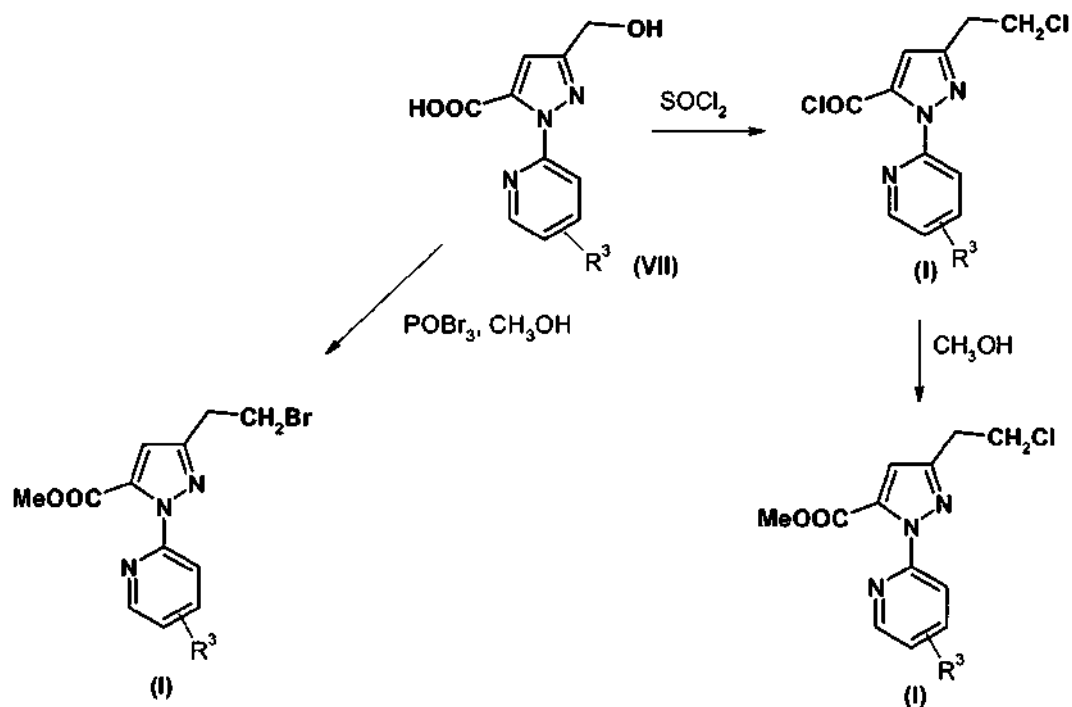


5 Sorprendentemente, se observa una reacción regioselectiva de acetilencetonas de la fórmula (II) con hidrazinopiridinas de la fórmula (III), de tal modo que no se observan las desventajas indicadas en el estado de la técnica. Por ejemplo, la reacción de 5-(alcoxi o benciloxi)-1,1,1-tricloropent-3-in-2-ona con hidrazinopiridina proporciona con un gran rendimiento solo el 3-[benciloximetil]-1-(3-cloropiridin-2-il)-5-(triclorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ol o el 3-[metiloximetil]-1-(3-cloropiridin-2-il)-5-(triclorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ol deseado.

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



La reacción de un compuesto de la fórmula (VII) para dar un compuesto de la fórmula (I) se explica, por ejemplo, por medio del esquema II siguiente:



en el que R^3 presenta los significados indicados anteriormente,

Esquema (II)

Definiciones generales

5 En relación con la presente invención, el término halógeno (X), mientras no se indique lo contrario, 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 varios átomos de halógeno (-X) (= grupos halogenoalquilo) se seleccionan por ejemplo de entre trifluorometilo (CF_3), difluorometilo (CHF_2), CCl_3 , CFCl_2 , CF_3CH_2 , ClCH_2 , CF_3CCl_2 .

En el contexto de 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 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ comprende, por ejemplo, los significados metilo, etilo, 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, los grupos cicloalquilo son, mientras no se definan de otra forma, grupos hidrocarburo saturados con forma anular.

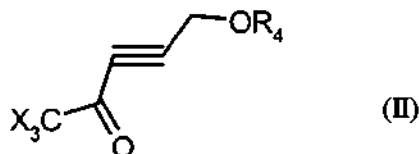
20 En el contexto de la presente invención, los grupos arilalquilo y los grupos arilalcoxi, mientras no se definan de otra forma, son grupos alquilo o alcoxi sustituidos con grupos arilo que pueden presentar una cadena de alquileo. En particular, la definición de arilalquilo comprende, por ejemplo, los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

25 En el contexto de 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 alquileo C_{1-8} y en el esqueleto de arilo o de ariloxi pueden presentar uno o varios heteroátomos que se seleccionan de entre O, N, P y S

30 Los compuestos según la invención pueden, dado el caso, estar presentes 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. Se dan a conocer y se reivindican tanto los isómeros E y Z, como también los treo y eritro, así como los isómeros ópticos, cualquier mezcla de estos isómeros y las formas tautómeras posibles.

Propargiléteres de la fórmula (II)

Los propargiléteres que se usan como materiales de partida para la realización del procedimiento según la invención se definen, en general, por medio de la fórmula (II)



- 5 en la que X representa halógeno, preferentemente flúor, cloro o bromo, de modo muy particularmente preferente cloro,

R⁴ representa un grupo protector seleccionado de entre alquilo (C₁-C₆), arilo, bencilo, tetrahidropirano, (C=O)-alquilo, (C=O)-Oalquilo, Si(alquilo)₃, preferentemente bencilo, Si(Me)₃, fenilo, alquilo (C₁-C₄), (C=O)O-terc-butilo, de modo particularmente preferente alquilo (C₁-C₄) y bencilo y (C=O)O-terc-butilo.

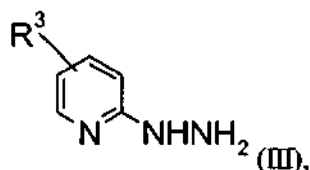
Ejemplos de acetilencetonas de la fórmula (II) adecuadas según la invención son

- 10 5-(benciloxi)-1,1,1-tricloropent-3-in-2-ona, 5-(benciloxi)-1-bromo-1,1 -dicloropent-3-in-2-ona, 5-(benciloxi)-1,1-dicloro-1-fluoropent-3-in-2-ona, 5-(feniloxi)-1,1,1-tricloropent-3-in-2-ona, 5-(benciloxi)-1,1,1-trifluoropent-3-in-2-ona, 5-(benciloxi)-1,1,1-tricloropent-3-in-2-ona, 1,1,1-tricloro-5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)pent-3-in-2-ona, 5-(trimetilsililoxi)-1,1,1-tricloropent-3-in-2-ona, 5-(metiloxi)-1,1,1-tricloropent-3-in-2-ona.

- 15 En el estado de la técnica se describen procedimientos de preparación de acetilencetonas, por ejemplo en THL 45(2004), 49354938; JOC 2002, 67, 9200-9209.

Hidrazinopiridinas de la fórmula general (III)

Las hidrazinopiridinas que se usan según la presente invención son compuestos de la fórmula general (III)



en la que

- 20 R³ representa halógeno, CN, NO₂, alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

R³ representa preferentemente halógeno, CN, NO₂, alquilo (C₁-C₆), halogenoalquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), halogenoalcoxi (C₁-C₆),

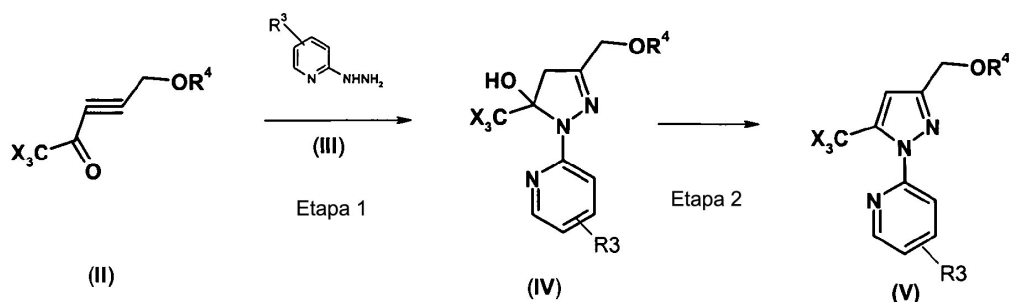
- 25 R³ de modo particularmente preferente representa F, cloro, bromo, yodo, CN, alquilo (C₁-C₄), halogenoalquilo (C₁-C₄), halogenoalcoxi (C₁-C₄),

R³ de modo muy particularmente preferente representa flúor, cloro, bromo, yodo, en particular cloro.

Un ejemplo de una hidrazinopiridina adecuada según la invención es 3-cloro-2-hidrazinopiridina.

Etapas (1):

- 30 En una primera forma de realización del procedimiento de la invención, se hacen reaccionar en primer lugar propargiléteres 2-acilados de la fórmula (II) con hidrazinopiridinas de la fórmula (III). A continuación se transforman por disociación de agua los productos intermedios formados en la etapa (1) en derivados de 5-trihalogenometilpirazol de la fórmula (V) (etapa 2).



en las que, X , R^3 y R^4 tienen los significados indicados anteriormente,

Se considera sorprendente el que la ciclación del propargiléter de la fórmula (II) con hidrazinopiridinas de la fórmula (III) discorra con alta regioselectividad, de un modo tal que solo se forma el regioisómero de la fórmula (IV) deseado. Los compuestos de la fórmula (IV) y (V) son nuevos.

La realización de la etapa (1) del procedimiento según la invención se efectúa preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de -20°C a $+100^\circ\text{C}$, de modo particularmente preferente a temperaturas de entre -10°C y $+70^\circ\text{C}$.

La etapa (1) del procedimiento según la invención se realiza, en general, a presión normal. No obstante, alternativamente, también es posible operar al vacío, para eliminar el agua.

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

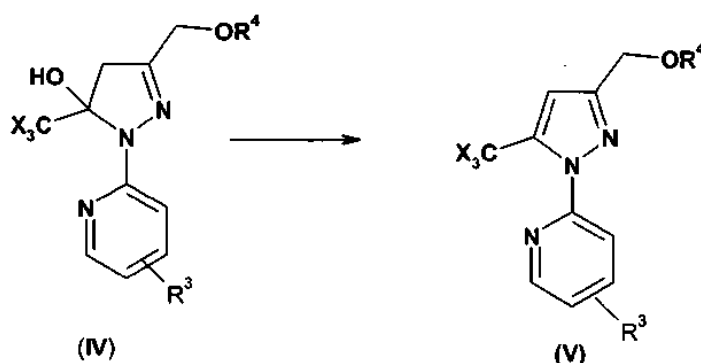
En la realización de la etapa del procedimiento según la invención se hace reaccionar 1 mol de propargiléter de la fórmula (II) con 0,8 moles a 1,5 moles, preferentemente 0,9 moles a 1,2 moles, de modo particularmente con la cantidad equivalente de la hidrazinopiridina de la fórmula (III).

Los 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, tetrahydrofurano, 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, i-propanol. Se usan de modo particularmente preferente tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, etanol, de modo muy particularmente preferente tolueno, xileno, THF, metil-terc-butiléter, etanol, acetonitrilo.

Los 3-[(alcoxi)metil]-1-(piridin-2-il)-5-(trihaloalquil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-oles formados pueden usarse sin un procesamiento previo en la etapa (2) siguiente, en la que se efectúa la disociación de agua.

Alternativamente, estos productos intermedios pueden aislarse mediante una etapa de procesamiento adecuada y, dado el caso, purificación posterior. Solamente en un momento posterior puede disociarse el agua.

Etapa 2. Disociación de agua



en las que, X , R^3 y R^4 tienen los significados indicados anteriormente,

Para la disociación de agua pueden usarse, por ejemplo, los reactivos siguientes: H_2SO_4 , CF_3COOH , $(\text{CH}_3)_3\text{COCl}$, POCl_3 , poli(ácido fosfórico), SOCl_2 , $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, cloruro de oxalilo, fosgeno, difosgeno.

Son particularmente preferentes $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo y fosgeno.

5 La realización de la etapa (2) del procedimiento según la invención se efectúa preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de -20°C a $+100^\circ\text{C}$, de modo particularmente preferente a temperaturas de entre -10°C y $+70^\circ\text{C}$.

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).

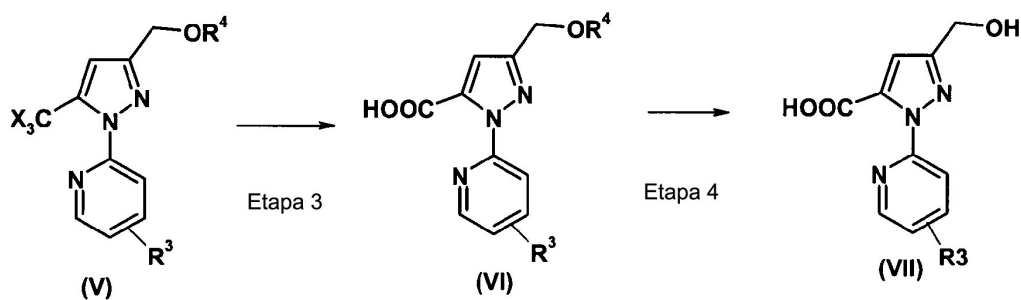
10 El tiempo de reacción no es crítico y puede seleccionarse, en función del volumen de la preparación y de la temperatura, dentro de un intervalo de entre unos pocos minutos y varias horas.

En la realización de la etapa del procedimiento según la invención se hace reaccionar 1 mol de 3-[(alcoxi)metil]-1-(piridin-2-il)-5-(trihaloalquil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ol de la fórmula (IV) con 0,1 moles a 2 moles, preferentemente 0,2 moles a 1,8 moles, de modo particularmente preferente con 0,2-1 moles del agente deshidratante. También es posible llevar a cabo la disociación del agua con cantidades catalíticas de H_2SO_4 o CF_3COOH .

15 Los 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-butyronitrilo o benzonitrilo; cetonas tales como acetona, metiletilcetona, metilisobutylcetona 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. Se usan de modo particularmente preferente tolueno, xileno, THF, CH_2Cl_2 , metil-terc-butiléter.

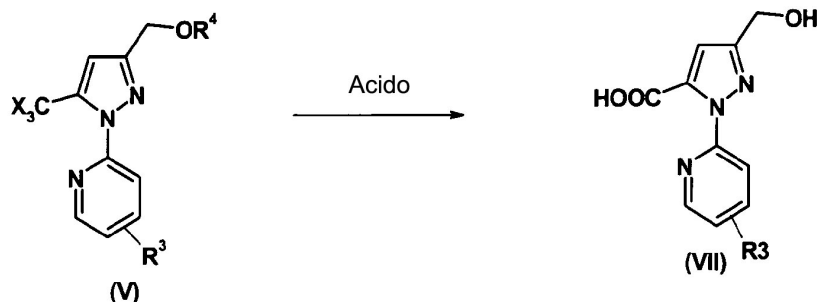
25 Etapas 3 y 4

En otra forma de realización del procedimiento según la invención se hacen reaccionar trihalogenoalquilpirazoles de la fórmula (V) según el esquema siguiente dando pirazoles de la fórmula (VI) o de la fórmula (VII). A este respecto se prepara el ácido alcoxicarboxílico de la fórmula (VI) mediante hidrólisis del grupo trihalogenometilo (etapa 3) y a continuación, mediante disociación del grupo protector, se prepara el ácido 3-(hidroximetil)-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (etapa 4).



en las que, X, R^3 y R^4 tienen los significados indicados anteriormente,

35 En una forma de realización preferente del procedimiento según la invención se transforma directamente la 2-[3-(alcoximetil)-5-(trihaloalquil)-1H-pirazol-1-il]piridina de la fórmula (V) en ácido 3-(hidroximetil)-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico de la fórmula (VII).



en las que, X, R³ y R⁴ tienen los significados indicados anteriormente,

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

La reacción se lleva a cabo, en general, en condiciones ácidas o básicas.

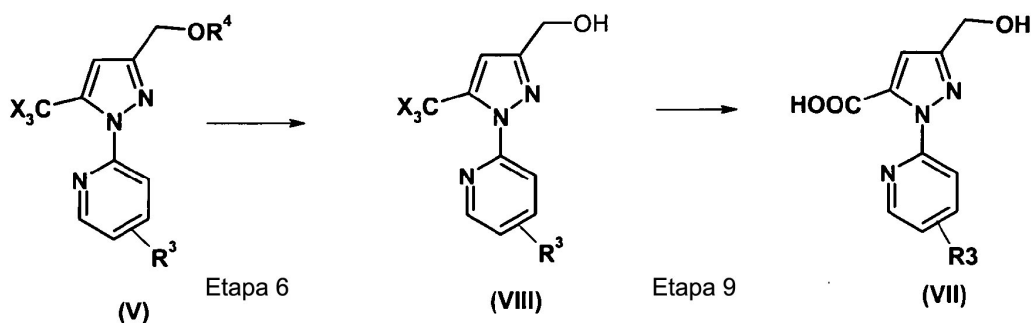
- 5 Son preferentes ácidos minerales, por ejemplo H₂SO₄, HCl, HSO₃Cl, HF, HBr, HI, H₃PO₄, o ácidos orgánicos, por ejemplo CF₃COOH, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico.

La reacción puede acelerarse añadiendo catalizadores tales como, por ejemplo, FeCl₃, AlCl₃, BF₃, SbCl₃, NaH₂PO₄.

- 10 La hidrólisis básica se realiza en presencia de bases orgánicas tales como trialkilaminas, alquilpiridinas, fosfazenos y 1,8-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 (Na₂CO₃, K₂CO₃) y acetatos de metales alcalinos tales como NaOAc, KOAc, LiOAc, alcoholatos de metales alcalinos tales como NaOMe, NaOEt, NaOt-Bu, KOt-Bu.

Etapas 6 y 9

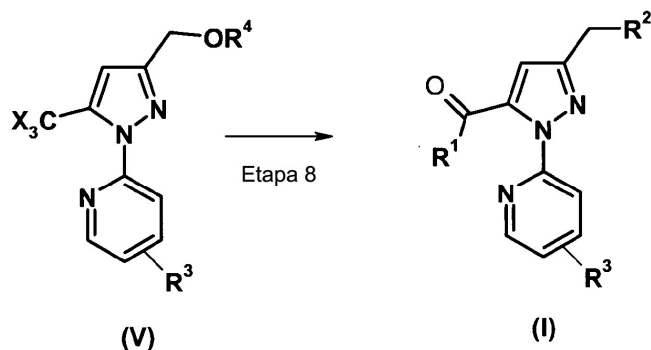
- 15 En otra forma de realización del procedimiento según la invención se disocia primeramente el grupo alcoxi (etapa 6). A continuación se realiza la hidrólisis del grupo trihalogenometilo (etapa 9).



en las que X y R³ y R⁴ tienen los significados indicados anteriormente.

- 20 La disociación del grupo protector depende de la definición del resto R⁴. En caso de que R⁴ represente alquilo (C₁-C₆) o bencilo, la disociación puede realizarse en presencia de BBr₃, HCl, HI, Me₃SiI, PyHCl, FeCl₃, BF₃, en caso de que represente bencilo adicionalmente por hidrogenación catalítica. Los grupos acetilo o alquilsulfonilo pueden disociarse en condiciones básicas (NaOH, KOH, Na₂CO₃, NaHCO₃) y SiMe₃ en presencia de aniones de F.

Etapa 8. En el caso de que R⁴ represente alquilo (C₁-C₆) o bencilo, puede transformarse directamente el grupo CX₃ en el grupo éster. De este modo pueden transformarse compuestos de la fórmula (V) directamente en los compuestos de la fórmula (I) (etapa 8).



en las que

X, R², R³ y R⁴ presentan los significados indicados anteriormente

R¹ representa alcoxi (C₁-C₆),

5 R¹ representa preferentemente metoxi, etoxi, propoxi,

R² representa alcoxi (C₁-C₆), arilalcoxi (C₁-C₆),

R² representa preferentemente alcoxi (C₁-C₆),

Para estos fines se usan, por ejemplo, alcoholes, por ejemplo, metanol, etanol, propanol o las combinaciones alcohol/HCl, alcohol/FeCl₃, alcohol/H₂SO₄ o alcohol/alcoholato (NaOMe, NaOEt, KOEt, NaOPr).

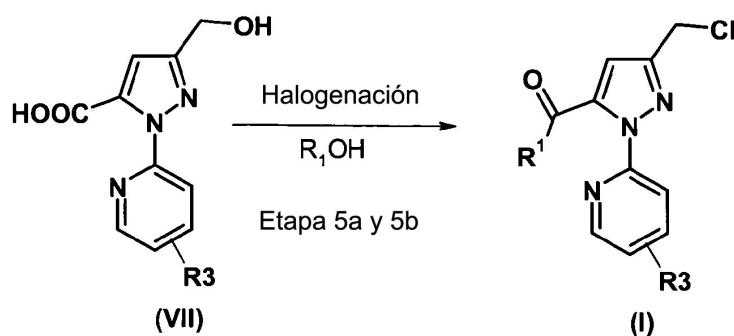
10 La etapa de reacción 8 puede llevarse a cabo sin disolvente o en un disolvente. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo en un disolvente. Los disolventes adecuados se seleccionan, por ejemplo, del grupo constituido por agua, hidrocarburos alifáticos y aromáticos tales como, por ejemplo, n-hexano, 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, isopropil-
15 etiléter, dioxano, diglima, dimetilglicol, dimetoxietano (DME) o THF; nitrilos tales como metilnitrilo, butilnitrilo o fenilnitrilo; alcoholes tales como metanol, etanol, i-propanol; amidas tales como dimetilformamida (DMF) o N-metilpirrolidona (NMP) o mezclas de dichos disolventes, siendo particularmente adecuados alcoholes tales como metanol, etanol, i-propanol, acetonitrilo, diclorometano.

Etapa 7:

20 En el caso de compuestos de la fórmula (VIII) puede transformarse el grupo CX₃ directamente en el grupo éster. De este modo pueden transformarse compuestos de la fórmula (VIII) directamente en los compuestos de la fórmula (I) (etapa 7).

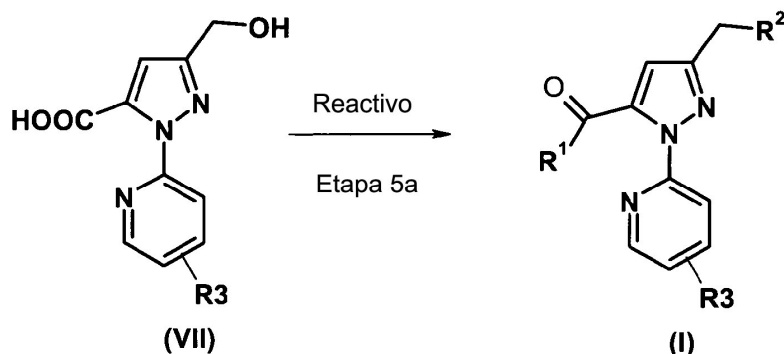
Etapa 5:

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



Primeramente se transforman los compuestos de la fórmula (VII) con un agente de halogenación dando los

halogenuros de ácidos correspondientes. Simultáneamente se efectúa también el reemplazo del grupo hidroxilo por halógeno.



en las que R¹ representa halógeno y R² representa cloro, bromo, yodo, flúor.

- 5 Los compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ representa halógeno y R² representa cloro, bromo, flúor, yodo, son nuevos.

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

- 10 La realización de la etapa de halogenación (etapa 5) según la invención se efectúa preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C, de modo particularmente preferente a temperaturas de entre -10 °C y +70 °C.

La etapa 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).

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

En la realización de la etapa del procedimiento según la invención se hace reaccionar 1 mol del ácido de la fórmula (VII) con 1,9 moles a 2,5 moles, preferentemente 1,95 moles a 2,2 moles, de modo particularmente preferente con la cantidad equimolar (2 eq.) del agente de cloración.

- 20 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; 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. Se usa de modo particularmente preferente tolueno, xileno, clorobenceno, n-hexano, ciclohexano o metilciclohexano, cloruro de metileno, dicloroetano, de modo muy particularmente preferente tolueno, xileno.

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

Son preferentes los alcoholes tales como: metanol, etanol, propanol, i-propanol, ciclohexanol.

- 30 La realización de la etapa del procedimiento según la invención se efectúa preferentemente dentro de un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C, de modo particularmente preferente a temperaturas de entre -10 °C y +40 °C.

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

- 35 En la realización de la etapa del procedimiento según la invención se dispone 1 mol del halogenuro de ácido de la fórmula (VII) con 1 a 3 equivalentes, preferentemente 1 equivalente del alcohol. La reacción puede llevarse a cabo en alcohol como disolvente. La halogenación y reacción con alcohol se llevan a cabo, en general, en forma de reacción en un solo recipiente.

Los compuestos de la fórmula (I) según la invención son productos intermedios valiosos en la síntesis de amidas de ácido antranílico (documentos WO2007/112893, WO2007/144100).

Ejemplos de preparación.**Ejemplo 1**

Se preparó **5-(benciloxi)-1,1,1-tricloropent-3-in-2-ona**, **5-(benciloxi)-1-bromo-1,1-dicloropent-3-in-2-ona** a partir de bencilpropargiléter, butil-Li y CCl_3COOEt tal como se describe en el documento *THL 45(2004) 4935-4938*.

5 Ejemplo 2**3-[(Benciloxi)metil]-1-(3-cloropiridin-2-il)-5-(triclorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ol**

Se dispusieron 5-(benciloxi)-1,1,1-tricloropent-3-in-2-ona (2,9 g, 0,01 mol) y 3-cloro-2-hidrazinopiridina (1,43 g, 0,01 mol) en 20 ml de metiliterc-butiléter (reacción exotérmica) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 30 °C. El disolvente se eliminó en un evaporador rotatorio y la mezcla resultante se analizó mediante CL/EM. Solo se identificó un isómero con m/e 435. El rendimiento fue del 94 %, la pureza del 92 % (porcentaje de superficie).

Caracterización:

RMN de ^1H (CDCl_3): 3,5 [(1H, d (19 Hz))]; 3,84 [(1H, d, 19 Hz)]; 4,32 (2H, s); 4,52 (m, 2H), 7,1 (1H, m); 7,3-7,4 (5H, m); 7,8 [(1H, d, 2 Hz.)]; 8,1 [(1H, d, 2 Hz)] ppm.

Punto de fusión (p.f.): 112-113 °C.

15 Ejemplo 3**1-(3-Cloropiridin-2-il)-3-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]-5-(triclorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ol, mezcla de dos diastereómeros**

En vez de 5-(benciloxi)-1,1,1-tricloropent-3-in-2-ona (véase el ejemplo nº 2), se usó 1,1,1-tricloro-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)pent-3-in-2-ona. La preparación se realizó de forma análoga a como se describe en el ejemplo nº 2.

20 Caracterización de la mezcla de diastereómeros resultante:

RMN de ^1H (CDCl_3): 1,46-1,58 (4H); 1,66-1,73 (1H, m); 1,75-1,8 (1H, m); 3,48 (1H, m); 3,81 (1H, m); 3,33 (1H,d); 3,81 (1H, d); 7,21 (1H, dd); 7,23 (1H, dd); 7,94 (1H, dd); 8,22 (1H, dd); 9,48 (1H, s ancho) ppm.

Ejemplo 4**2-{3-[(Benciloxi)metil]-5-(triclorometil)-1H-pirazol-1-il}-3-cloropiridina**

25 Se disolvieron 4,35 g de 3-[(benciloxi)metil]-1-(3-cloropiridin-2-il)-5-(triclorometil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ol en 30 ml de metilisobutiléter. A continuación se añadieron 3 g de anhídrido de ácido trifluoroacético (reacción exotérmica). La mezcla se agitó durante 2 horas a 25 °C, teniendo lugar la formación de un precipitado. El precipitado se separó por filtración y se lavó. El rendimiento fue del 95 %.

Caracterización:

30 RMN de ^1H (CDCl_3): 4,60 (2H, s); 4,62 (m, 2H), 6,95 (1H, s); 7,2-7,4 (5H, m); 7,42 (1H,m); 7,95 [(1H,d 2 Hz.)]; 8,5 [(1H, d, 2 Hz)] ppm.

Punto de fusión (p.f.): 211-213 °C.

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

35 Se calentaron durante 24 h a 100 °C 4,4 g de 2-{3-[(benciloxi)metil]-5-(triclorometil)-1H-pirazol-1-il}-3-cloropiridina y 30 ml de H_2SO_4 al 20 %.

El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El rendimiento fue del 92 %.

Caracterización:

40 RMN de ^1H (CDCl_3): 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 6**Clorhidrato de ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxílico**

Se calentaron durante 2 horas a 100 °C 3,43 g de ácido 3-[(benciloxi)metil]-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico y

20 ml de HCl (37,5 %) y a continuación la mezcla de reacción se concentró completamente al vacío a 1000 Pa. Se obtuvo ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxílico en forma de clorhidrato. Mediante neutralización con NaHCO_3 se obtuvo el ácido libre en forma de un sólido blanco. El rendimiento fue del 94 %.

Ejemplo 7

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

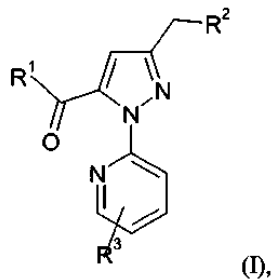
Se dispuso clorhidrato de ácido 1-(3-cloropiridin-2-il)-3-(hidroximetil)-1H-pirazol-5-carboxílico (0,1 mol) en 50 ml de tolueno. Se añadió SOCl_2 a 60 °C en porciones. Se calentó la mezcla durante 3 horas a 70 °C, disolviéndose completamente el precipitado. Se añadió gota a gota, lentamente, metanol (30 ml) a la mezcla y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación la solución se concentró al vacío. Se obtuvo el 95 % del producto con una pureza del 96 % (porcentaje de superficie).

Caracterización:

RMN de ^1H (CDCl_3): 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.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar derivados de pirazol sustituidos con piridilo de la fórmula general (I)



5

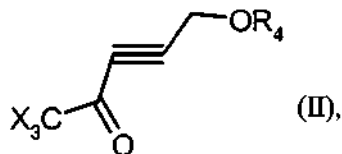
en la que

R^1 representa alcoxi, hidroxilo, arilo, alquilarilo, alquilo, cicloalquilo, halógeno,

R^2 representa hidroxilo, alcoxi, arilalcoxi, alquiltio, representa cloro, bromo, flúor, yodo, O-(C=O)alquilo, O-(C=O)O-alquilo, OSO₂alquilo, OSO₂Ph, OSO₂-halogenoalquilo, OSO₂-arilo,

- 10 caracterizado porque

(A) se hacen reaccionar acetilencetonas de la fórmula (II)

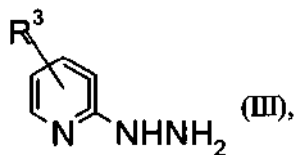


en la que

- 15 R^4 representa un grupo protector, seleccionado de entre alquilo (C₁-C₆), arilo, bencilo, tetrahidropirano, (C=O)-alquilo, (CO)-O-alquilo, Si(alquilo)₃

y X representa halógeno,

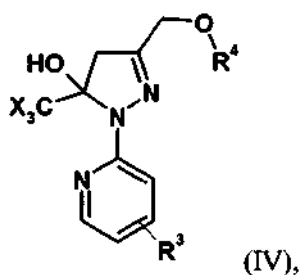
con hidrazinopiridinas de la fórmula (III)



en la que

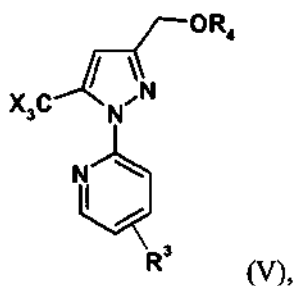
- 20 R^3 representa halógeno, CN, NO₂, alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

dando dihidro-1H-pirazoles sustituidos en 1 con piridilo de la fórmula (IV),



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

(B) estos, dado el caso, se transforman posteriormente sin aislamiento previo por disociación de agua en trihalogenometilpirazoles sustituidos en 1 con piridilo de la fórmula (V)

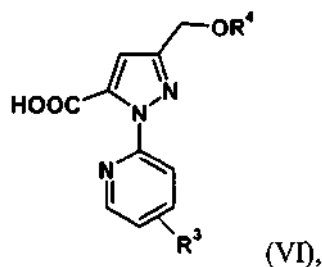


5

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

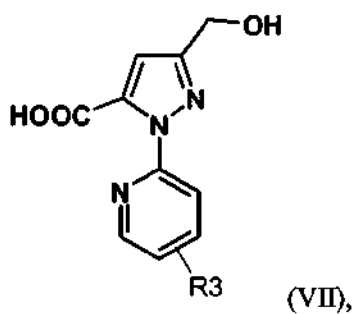
(C) estos compuestos de la fórmula general (V)

se hacen reaccionar con adición de, por ejemplo, H₂SO₄, dando ácidos pirazolcarboxílicos de la fórmula (VI),



10 en la que R³ y R⁴ tienen los significados indicados anteriormente,

(D) estos se transforman mediante disociación del grupo protector R⁴ en ácidos hidroximetilpirazólicos de la fórmula (VII),



en la que R³ tiene los significados indicados anteriormente, y

15 (E) estos se hacen reaccionar dando compuestos de la fórmula (I)

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

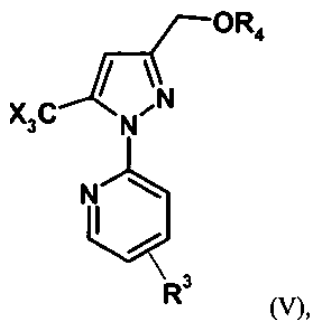
R^1 representa alcoxi (C_1-C_6), halógeno

R^2 representa alcoxi (C_1-C_6), arilalcoxi (C_1-C_6), flúor, cloro, bromo, yodo,

5 R^3 representa halógeno, CN, NO_2 , alquilo (C_1-C_6), halogenoalquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), halogenoalcoxi (C_1-C_6).

3. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I), caracterizado porque la preparación del compuesto de fórmula (V) comprende las etapas (A) y (B) según la reivindicación 1.

4. Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula (I), según la reivindicación 3, caracterizado porque se transforman los compuestos de la fórmula (V),



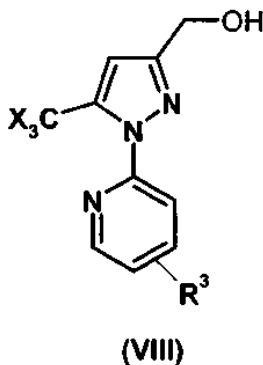
en la que

X representa halógeno,

R^4 representa un grupo protector seleccionado de entre alquilo (C_1-C_6), arilo, bencilo, tetrahidropirano, (C=O)-alquilo, (C=O)-Oalquilo, Si(alquilo)₃

15 R^3 representa halógeno, CN, NO_2 , alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

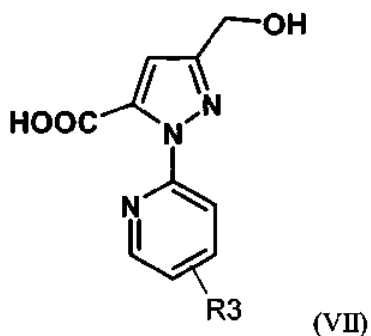
mediante disociación del grupo protector en compuestos de la fórmula (VIII),



en la que

20 X, R^3 tienen los significados indicados anteriormente,

y estos se transforman mediante hidrólisis en compuestos de la fórmula general (VII),



en la que

R^3 tiene los significados indicados anteriormente,

5 y estos mediante adición de un agente de halogenación y la adición subsiguiente de alcohol se transforman en compuestos de la fórmula (I).

5. Procedimiento de preparación de compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 3,

caracterizado porque se transforman los compuestos de la fórmula (V),

en la que

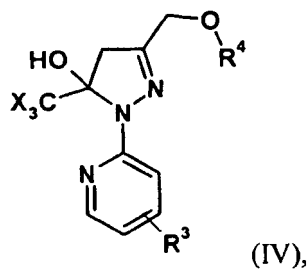
X representa halógeno,

10 R^4 representa un grupo protector, seleccionado de entre alquilo (C_1 - C_6), arilo, bencilo, tetrahidropirano, (C=O)-alquilo, (CO)-O-alquilo, Si(alquilo)₃

R^3 representa halógeno, CN, NO₂, alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino,

por adición de alcohol directamente en los compuestos según la invención de la fórmula (I).

15 6. Compuestos de la fórmula (IV)



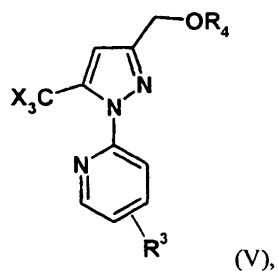
caracterizados porque

X representa halógeno,

R^3 representa cloro,

20 R^4 representa bencilo.

7. Compuestos de la fórmula (V)



caracterizados porque

X representa halógeno,

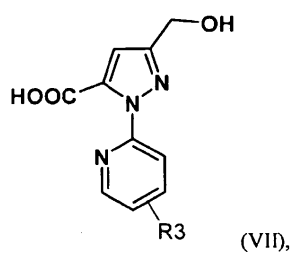
R³ representa cloro,

5 R⁴ representa bencilo.

8. Compuestos de la fórmula (V) según la reivindicación 7, caracterizados porque

X representa cloro,

9. Compuestos de la fórmula (VII),



10 caracterizados porque

R³ representa halógeno, CN, NO₂, alquilo, cicloalquilo, halogenoalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino.