

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 056**

51 Int. Cl.:

**C07D 231/14** (2006.01)

**C07C 281/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2013 PCT/EP2013/066953**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14027009**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2013 E 13750037 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2885276**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de derivados de ácido pirazol carboxílico**

30 Prioridad:

**17.08.2012 EP 12180802**

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

**28.10.2016**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BARTELS, BJOERN;  
BLISS, FRITZ;  
GROEBKE ZBINDEN, KATRIN y  
KOERNER, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

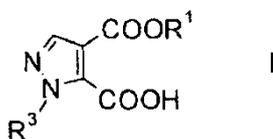
ES 2 588 056 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de derivados de ácido pirazol carboxílico

5 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para la preparación de un derivado ácido pirazol carboxílico de fórmula:

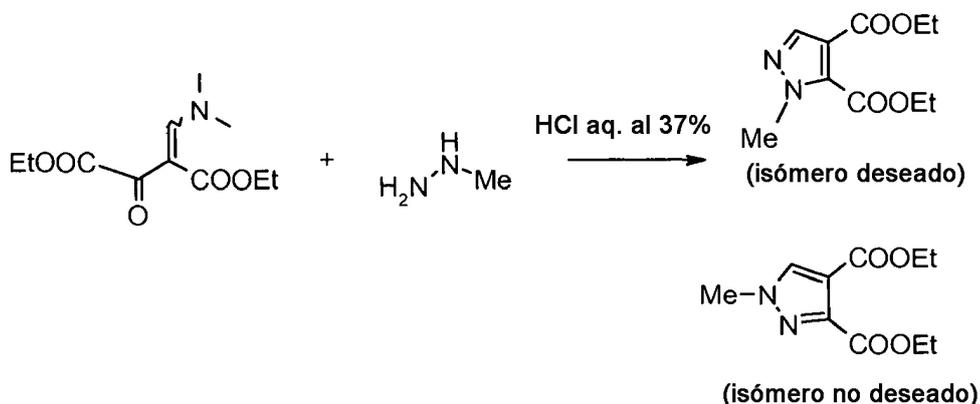


10 en la que R¹ es alquilo C<sub>1-7</sub> y R³ es alquilo C<sub>1-7</sub> que se sustituye opcionalmente con halógeno o alcoxi C<sub>1-4</sub>.

15 El derivado de ácido pirazol carboxílico de fórmula I puede utilizarse como bloque constructivo en la preparación de principios farmacéuticamente activos, por ejemplo para compuestos que actúan como inhibidores de fosfodiesterasa (FDE), en particular inhibidores de FDE10. Los inhibidores de FDE10 presentan el potencial para el tratamiento de trastornos psicóticos como la esquizofrenia (publicación de patente internacional n° WO 2011/117264).

20 Un enfoque sintético para el derivado de ácido pirazol carboxílico de fórmula I se describe en el Esquema 3 de la publicación de patente internacional n° WO 2011/117264, que aplica un método dado a conocer en Hanzlowsky et al., J. Heterocyclic Chem. 40(3):487-498, 2003.

25 Sin embargo, bajo las condiciones de ciclocondensación catalizadas por ácido indicadas, aparte del isómero deseado, también se formó una cantidad sustancial del isómero N-1 sustituido no deseado. En muchos casos, especialmente a escala más grande, dicho isómero no deseado es el producto principal en la mezcla de reacción, con proporciones de hasta 70:30 en favor del isómero no deseado, conduciendo a rendimientos aislados de aproximadamente 30% del isómero no deseado, conjuntamente con aproximadamente 25% del isómero deseado.

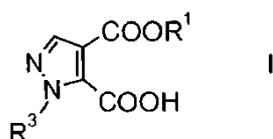


30 La separación del isómero deseado del isómero no deseado, por ejemplo en el ejemplo indicado anteriormente, únicamente pudo conseguirse mediante la aplicación de técnicas cromatográficas. Dichos métodos no se desean para la síntesis a escala técnica debido a consideraciones económicas y ecológicas.

35 Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es encontrar un enfoque sintético que permite un acceso más selectivo y más escalable al derivado de ácido pirazol carboxílico deseado de fórmula I.

El objetivo podría alcanzarse con el procedimiento de la presente invención, tal como se indica posteriormente.

Dicho procedimiento para la preparación de un derivado de ácido pirazol carboxílico de fórmula:

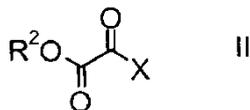


40

en la que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub> y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub> que se sustituye opcionalmente con halógeno o alcoxi C<sub>1-4</sub>, comprende las etapas siguientes:

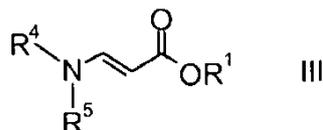
a) hacer reaccionar un oxoacetato de fórmula:

5



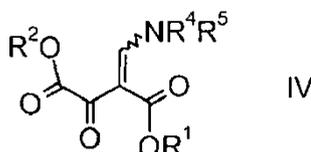
en la que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub> y X es halógeno con un acrilato de fórmula:

10



en la que R<sup>1</sup> es tal como se ha indicado anteriormente y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son alquilos C<sub>1-7</sub> en presencia de una base para formar un éster aminometilén-succínico de fórmula:

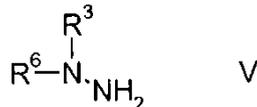
15



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal como se ha indicado anteriormente,

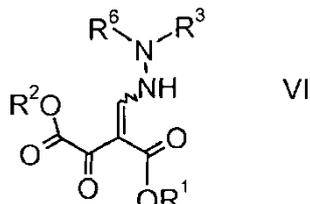
20

b) acoplamiento del éster aminometilén-succínico de fórmula IV con un derivado hidrazina N-protegido de fórmula:



en la que R<sup>3</sup> es tal como se ha indicado anteriormente y R<sup>6</sup> es un grupo protector de amino, para formar el éster de ácido hidrazinometilén-succínico de fórmula:

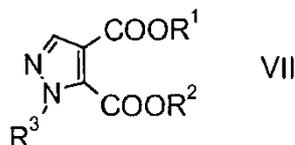
25



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son tal como se ha indicado anteriormente,

30

c) cierre de anillos del éster de ácido hidrazinometilén-succínico de fórmula VI bajo condiciones ácidas para formar el éster de ácido pirazol-dicarboxílico de fórmula:



35

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se ha indicado anteriormente, e

d) hidrolizar el éster de ácido pirazol dicarboxílico de fórmula VII en posición 3 con una base para formar el derivado de ácido pirazol carboxílico de fórmula I.

40

A menos que se indique lo contrario, se proporcionan las definiciones siguientes para ilustrar y definir el significado y alcance de los diversos términos utilizados para describir la invención en la presente memoria.

El término alquilo C<sub>1-7</sub>, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena ramificada o lineal con uno a siete átomos de carbono. Dicho término puede ejemplificarse con radicales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo y heptilo e isómeros de los mismos.

5 De manera similar, el término alquilo C<sub>1-4</sub>, solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena ramificada o lineal con uno a cuatro átomos de carbono. Dicho término puede ejemplificarse con radicales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo o t-butilo.

10 El término alcoxi C<sub>1-4</sub> se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> tal como se ha definido anteriormente que se encuentra unido a un radical oxígeno. Dicho término puede ejemplificarse con radicales como metilo, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi o t-butoxi.

15 La expresión "grupo protector de amino" se refiere a un sustituyente sensible a ácido o ácido de Lewis utilizado convencionalmente para dificultar la reactividad del grupo amino. Se describen grupos protectores de amino sensibles a ácido o ácido de Lewis adecuados en Green T., "Protective Groups in Organic Synthesis", 4a ed., de Wiley Interscience, capítulo 7, 696 y siguientes, 2007. Por lo tanto, pueden seleccionarse grupos protectores de amino adecuados para R<sup>6</sup> de entre Boc (t-butoxicarbonilo), Fmoc (fluorenilmetoxicarbonilo), Cbz (benciloxicarbonilo), Moz (p-metoxibencil-carbonilo), Troc (2,2,2-tricloroetoxicarbonilo), Teoc (2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo), Adoc (adamantoxicarbonilo), formilo, acetilo o ciclobutoxicarbonilo. Más particularmente se utiliza Boc.

El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, en particular flúor, cloro o bromo.

25 En las representaciones gráficas de compuestos de fórmulas IV y VI, una línea ondulada indica la existencia de dos posibles isómeros, E- y Z-, a través del doble enlace unido. En este caso, la representación se refiere a los dos, los isómeros E o Z, como isómeros individuales o como mezclas de los mismos.

#### Etapa a:

30 La etapa a) requiere la reacción del oxoacetato de fórmula II con un acrilato de fórmula III para formar un éster de ácido aminometilén-succínico de fórmula IV.

Tanto los oxoacetatos de fórmula II como los acrilatos de fórmula III son compuestos iniciales que se encuentran disponibles comercialmente o que pueden sintetizarse mediante métodos conocidos de la técnica.

35 El etil-2-cloro-2-oxoacetato (X=Cl y R<sup>2</sup>=etilo) y el 3-(dimetilamino)acrilato de etilo (R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>=metilo y R<sup>1</sup>=etilo) resultan particularmente útiles como materiales de partida.

40 La reacción se lleva a cabo en presencia de una base que puede seleccionarse de entre una trialkilamina C<sub>1-4</sub> combinada idealmente con una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)-piridina o de piridina. Son trialkilaminas C<sub>1-4</sub> particularmente útiles, trimetilamina, diisopropilamina o trietilamina.

45 Como regla general, la reacción tiene lugar en un solvente orgánico aprótico, tal como en 2-metiltetrahidrofurano, diclorometano, tolueno, éter terc-butilmetílico o tetrahidrofurano o en mezclas de los mismos a temperaturas de reacción de entre -20°C y 40°C, en particular de entre -5°C y 30°C.

50 El éster aminometilén-succínico de fórmula IV puede aislarse a partir de la mezcla de reacción utilizando métodos conocidos por el experto en la materia; sin embargo, en una realización particular de la invención, el éster de ácido succínico de fórmula IV no se aísla, es decir, se combinan las etapas de síntesis a) y b).

#### Etapa b:

55 La etapa b) requiere el acoplamiento del éster de ácido aminometilén-succínico de fórmula IV con un derivado hidrazina N-protégido de fórmula V para formar el éster de ácido hidrazinometilén-succínico de fórmula VI.

60 El derivado hidrazina N-protégido de fórmula V se encuentra disponible comercialmente o puede sintetizarse mediante métodos conocidos de la técnica, por ejemplo tal como se describen en la publicación de patente internacional nº WO 2011/140425 o en Park et al., European Journal of Organic Chemistry, páginas 3815 a 3822, 2010, o mediante métodos análogos conocidos por el experto en la materia.

Tal como se ha indicado de manera general anteriormente una vez se ha completado la reacción en la etapa a), puede añadirse la etapa b) sin aislamiento del producto de reacción de la etapa a).

65 Siguiendo la definición del grupo protector de amino R<sup>6</sup> tal como se ha indicado de manera general anteriormente, pueden seleccionarse derivados hidrazina protegidos adecuados de fórmula V de entre, aunque sin limitación, N-Boc-N-metilhidrazina, N-Boc-N-etilhidrazina, N-Boc-N-n-propilhidrazina, N-Cbz-N-metilhidrazina, N-Fmoc-N-

metilhidrazina, N-Moz-N-metilhidrazina, N-Troc-N-metilhidrazina, N-Teoc-N-metilhidrazina, N-Adoc-N-metilhidrazina, N-formil-N-metilhidrazina, N-acetil-N-metilhidrazina y N-ciclobutoxicarbonil-N-metilhidrazina.

En particular, se utiliza N-Boc-N-metilhidrazina.

La reacción puede llevarse a cabo en un solvente orgánico aprótico o prótico polar, tal como en 2-metiltetrahydrofurano, etanol, metanol, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahydrofurano, éter terc-butilmetílico, ácido acético o mezclas de los mismos a temperaturas de reacción de entre -10°C y 60°C, particularmente de entre 0°C y 40°C.

En caso de que las etapas a) y b) se combinen, la reacción puede llevarse a cabo en un solvente orgánico aprótico polar, tal como en 2-metiltetrahydrofurano, tetrahydrofurano, éter terc-butilmetílico o mezclas de los mismos a temperaturas de reacción de entre -10°C y 60°C, en particular de entre 0°C y 40°C.

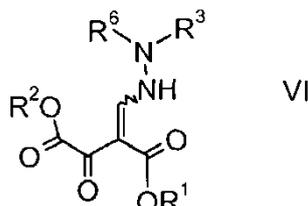
Ventajosamente, puede añadirse una cantidad catalítica o estequiométrica de un ácido que no sea capaz de afectar al grupo protector de amino, tal como ácido fosfórico o ácido acético.

La mezcla de reacción puede concentrarse al vacío a temperaturas de entre 10°C y 50°C, en particular de entre 15°C y 35°C para impulsar la reacción hasta completarse.

El éster de hidrazinometilén-succínico resultante de fórmula VI puede obtenerse en forma cristalina tras la concentración de la mezcla de reacción.

La purificación adicional puede conseguirse mediante la disolución del residuo cristalino en un alcohol alifático inferior, tal como en metanol, y mediante la adición de agua para inducir la cristalización, o mediante recristalización a partir de un solvente orgánico, tal como éter terc-butilmetílico.

Los ésteres de ácido hidrazinometilén-succínico de fórmula:



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son alquilo C<sub>1-7</sub> y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub> que se encuentra opcionalmente sustituido con halógeno o alcoxi C<sub>1-4</sub> y R<sup>6</sup> representa un grupo protector de amino, son compuestos no descritos en la técnica y representan de esta manera una realización adicional de la presente invención.

Los ésteres de ácido hidrazinometilén-succínico particulares de fórmula VI son aquellos en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son alquilos C<sub>1-4</sub> y R<sup>6</sup> es un grupo protector de amino seleccionado de entre Boc, Fmoc, Cbz, Moz, acetilo o formilo.

Algunos compuestos más particulares de fórmula VI portan el patrón de sustitución siguiente:

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>
etilo	etilo	metilo	Boc
metilo	etilo	metilo	Boc
etilo	metilo	metilo	Boc
etilo	etilo	etilo	Boc
metilo	etilo	etilo	Boc
etilo	metilo	etilo	Boc
etilo	etilo	n-propilo	Boc
metilo	etilo	n-propilo	Boc
etilo	metilo	n-propilo	Boc

Etapas:

La etapa c) requiere el cierre de anillos del éster de ácido hidrazinometilén-succínico de fórmula VI bajo condiciones ácidas para formar el éster de ácido pirazol-dicarboxílico de fórmula VIII.

El cierre de anillos habitualmente se lleva a cabo con un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un ácido de Lewis en un solvente polar, tal como en acetato de etilo, etanol, metanol, agua, tetrahydrofurano, dioxano, ácido acético, o mezclas de los mismos, a temperaturas de reacción de entre 0°C y 60°C, más particularmente de entre 10°C y 50°C.

Son ácidos inorgánicos u orgánicos adecuados, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, trifluoroacético o p-toluenosulfónico. Un ácido de Lewis adecuado es, por ejemplo, yoduro trimetilsililo. Habitualmente se utiliza ácido clorhídrico que puede generarse in situ, por ejemplo mediante la adición de un alcohol alifático inferior, por ejemplo etanol, a una solución de cloruro de acetilo en un solvente polar adecuado, por ejemplo acetato de etilo.

5 El éster de ácido pirazol-dicarboxílico de fórmula VII puede aislarse a partir de la mezcla de reacción aplicando métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo mediante la adición de agua a la mezcla de reacción y la posterior extracción del producto de reacción con un solvente adecuado, tal como acetato de etilo.

#### 10 Etapa d):

La etapa d) requiere hidrolizar el éster de ácido pirazol dicarboxílico de fórmula VII en posición 3 con una base para formar el derivado de ácido pirazol carboxílico de fórmula I.

15 La base como regla general es una solución acuosa de un hidróxido alcalino seleccionado de entre hidróxido de litio, sodio, potasio o cesio o de un hidrogenocarbonato de álcali seleccionado de entre hidrogenocarbonato sódico o potásico. Se utiliza particularmente el hidróxido de litio.

20 Puede utilizarse un solvente aprótico o prótico polar, tal como tetrahidrofurano, N-metilpirrolidona, etanol o metanol, o mezclas de los mismos, para la disolución del éster de ácido pirazol dicarboxílico de fórmula VII.

La hidrólisis puede llevarse a cabo a temperaturas de reacción de entre -20°C y 80°C, particularmente de entre -10°C y 30°C.

25 Tras completar la reacción, el producto deseado puede aislarse en forma cristalina mediante la aplicación de métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo mediante acidificación de la fase acuosa que ha sido previamente lavada con un solvente adecuado, tal como diclorometano.

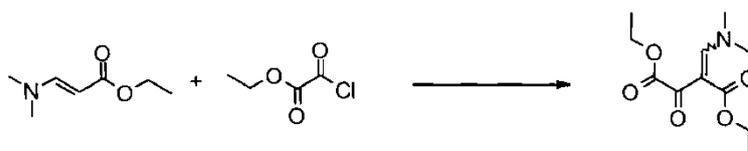
#### 30 Ejemplos

##### Parte general

35 Todos los solventes y reactivos se obtuvieron de fuentes comerciales y se utilizaron sin modificación. Se realizó un seguimiento de todas las reacciones mediante análisis de CCF (cromatografía de capa fina, placas de CCF F254, Merck), CL (cromatografía líquida) o CG (cromatografía de gases). Se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear de protones (RMN <sup>1</sup>H) en instrumentos Bruker de 300, 400 o 600 MHz, informando los desplazamientos químicos (δ en ppm) respecto al tetrametilsilano como estándar interno, en el formato siguiente: desplazamiento químico en ppm (forma del pico, constantes de acoplamiento en su caso, integral). En el caso de mezcla de isómeros, se informa de ambos picos en el formato desplazamiento químico del pico 1 y del pico 2 en ppm (formas de pico, constantes de acoplamiento en su caso, isómeros). Las abreviaturas de RMN eran las siguientes: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; quint, quintuplete; sext, sextuplete; hept, heptuplete; m, multiplete; br, ancho. La pureza se analizó mediante HPLC de fase inversa o CG. Se registraron los espectros de masas en un espectrómetro Agilent 6520 QTOF para la IEP (ionización mediante electropulverización) e IQPA (ionización química a presión atmosférica), simultáneamente (multimodo) y en un instrumento Agilent 5975 para el modo de IE (ionización electrónica) con detección de iones cargados positivos (caso estándar, no indicado especialmente) o negativos (neg.). Algunas abreviaturas utilizadas adicionalmente fueron: CPI, control de procedimiento interno; DMAP, 4-(dimetilamino)piridina.

##### Ejemplo 1:

##### Dietil éster de ácido 2-[1-dimetilamino-metilidén]-3-oxo-succínico

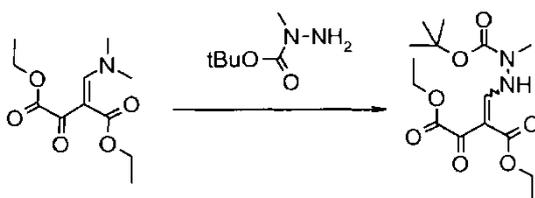


55 Se disolvió 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (99 g, 725 mmoles) en 2-metiltetrahydrofurano (800 ml) y 4-(dimetilamino)piridina (1,25 g, 10,0 mmoles). La mezcla se enfrió a -5°C y se añadió mediante un embudo de adición una solución de trietilamina (76,2 g, 753 mmoles) y 3-(dimetilamino)acrilato de (E)-etilo (106 g, 740 mmoles) en 2-metiltetrahydrofurano (70 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a aproximadamente 0°C. Después, se añadió solución acuosa al 5% (m/m) de cloruro sódico (250 ml) y la mezcla se concentró al vacío para eliminar el 2-metiltetrahydrofurano. Se añadió acetato de etilo (800 ml) y solución acuosa al 5% (m/m) de cloruro sódico (250 ml), se lavó la fase orgánica con solución acuosa al 5% (m/m) de cloruro sódico (4x250 ml), las capas acuosas

agrupadas reextraídas con acetato de etilo (2x300 ml) y los extractos orgánicos agrupados se concentraron al vacío. El residuo se filtró a través de gel de sílice (500 g), eluyendo con acetato de etilo/n-heptano 3:2 (v/v) y los filtrados agrupados se concentraron al vacío, proporcionando 146 g de producto en bruto en forma de un aceite naranja. El producto en bruto se disolvió a temperatura ambiente en éter terc-butilmetílico (1 l) y se enfrió a 1°C. La cristalización se inició a aproximadamente 13°C. Se filtró la suspensión y se lavó con poco éter terc-butilmetílico, proporcionando 116,6 g del compuesto del título en forma de cristales amarillo pálido (66%, pureza de 99% según la HPLC). EM (CG-split):  $m/z=243$  [M]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz); δ 1,26 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,36 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 4,17 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,30 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 7,85 (s, 1H). El producto se aisló en forma de un único isómero.

### Ejemplo 2:

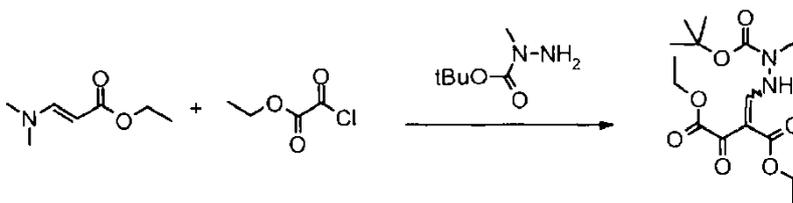
#### Dietil éster de ácido 2-(N'-terc-butoxicarbonil-N'-metilhidrazinometilén)-3-oxo-succínico



En un matraz de reacción controlado con camisa de 1.500 ml dotado de agitador mecánico, condensador y termómetro interno, se disolvió dietil éster de ácido 2-[1-dimetilamino-met-(Z)-ilidén]-3-oxo-succínico (73,2 g, 301 mmoles) en acetato de etilo (700 ml) y la solución se enfrió a -5°C. Se añadió gota a gota una solución de N-terc-butoxicarbonil-N-metilhidrazina (61,5 g, 421 mmoles) en acetato de etilo (60 ml) en 45 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. a -5°C. A continuación, se concentró al vacío hasta un volumen de 100 ml y a volumen constante se intercambié el solvente por éter terc-butilmetílico (1,6 l), resultando en una suspensión espesa. Se añadió éter terc-butilmetílico adicional (400 ml), la suspensión se agitó durante 1 h a 0°C, se filtró y el precipitado se lavó con éter terc-butilmetílico frío (200 ml). Tras secar al vacío (45°C, 20 mbar), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido cristalino incoloro (93,2 g, 90%). EM (IEP e IQPA, neg.):  $m/z = 343,15$  [M - H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz); δ 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,37 y 1,37 (2t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, isómeros), 1,48 y 1,48 (2s, 9H, isómeros), 3,23 y 3,24 (2s, 3H, isómeros), 4,22 y 4,24 (2q,  $J = 7,1$  Hz, 2H, isómeros), 4,31 y 4,35 (2q,  $J = 7,1$  Hz, 2H, isómeros), 8,07 y 8,12 (2d,  $J = 10,3$  Hz y 11,6 Hz, 1H, isómeros), 11,51 y 11,53 (2br, 1H, isómeros). El producto aislado era una mezcla de isómeros (E) y (Z).

### Ejemplo 3:

#### Dietil éster de ácido 2-(N'-terc-butoxicarbonil-N'-metilhidrazinometilén)-3-oxo-succínico (procedimiento telescópico)



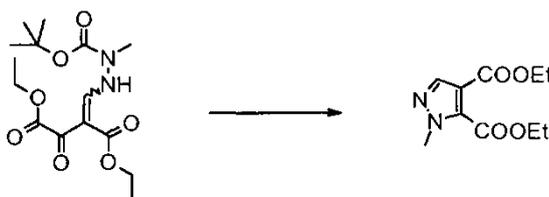
Variante 1 del procedimiento: en un recipiente controlado por camisa de 12 l dotado de agitador mecánico, condensador, termómetro interno y suministro de gas interno, se disolvió 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (192 g, 1,38 moles) bajo argón a 20°C en 2-metiltetrahydrofurano (1,34 l). Se añadió DMAP (2,41 g, 19,3 mmoles) en forma de sólido a la solución incolora clara. La mezcla se enfrió a una temperatura interna de 2°C. Una solución de 3-(dimetilamino)acrilato de (E)-etilo (179 g, 1,24 moles) en 2-metiltetrahydrofurano (960 ml) y trietilamina (154 g, 212 ml, 1,51 moles) se preparó en un matraz separado mediante la adición posterior a temperatura ambiente y se añadió a la solución de 2-cloro-2-oxoacetato de etilo y DMAP a una velocidad que permitía mantener la temperatura interna a aproximadamente 2°C (se requería enfriamiento). La mezcla se enturbió, formando después una mezcla de cristal densa (todavía agitable). Tras 30 min. de agitación a 2°C, la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente, se filtró y el precipitado se lavó con 2-metiltetrahydrofurano (2 l). Se añadió N-terc-butoxicarbonil-N-metilhidrazina (250 g, 254 ml, 1,66 moles) al filtrado agrupado a 20°C y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío formando un residuo cristalino naranja. El residuo se disolvió en metanol (4 l, solución rojo oscuro) y se añadió agua (4 l). El producto cristalizó espontáneamente; la suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla, el precipitado cristalino se lavó posteriormente con agua (8 l) y heptano (8 l) y se secó durante la noche a 50°C y 12 mbar, proporcionando 352 g del producto deseado en forma de polvos blancos (83%). P.f.: 130,2-131,3°C. EM (IEP e IQPA, neg.):  $m/z=343,15$  [M - H]<sup>-</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz); δ 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,37 y 1,37 (2t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, isómeros), 1,48 y 1,48 (2s, 9H, isómeros), 3,23 y 3,24 (2s, 3H, isómeros), 4,22 y 4,24 (2q,  $J = 7,1$  Hz, 2H, isómeros), 4,31 y 4,35 (2q,  $J = 7,1$  Hz, 2H, isómeros), 8,07 y 8,12 (2d,  $J =$

10,3 Hz y 11,6 Hz, 1H, isómeros), 11,51 y 11,53 (2br s, 1H, isómeros). El producto aislado era una mezcla de isómeros (E) y (Z).

Variante 2 del procedimiento: un reactor de 300 l dotado de control de temperatura y sistema de vacío se cargó bajo una atmósfera de nitrógeno con 3-(dimetilamino)acrilato de (E)-etilo (10,0 kg, 69,8 moles), tetrahidrofurano (80 kg), trietilamina (8,6 kg, 85,0 moles) y DMAP (0,14 kg, 1,25 moles) y la solución resultante se enfrió a una temperatura de entre -5°C y 0°C. Se añadió gota a gota una solución de 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (11,0 kg, 80,6 moles) en tetrahidrofurano (9 kg) a la mezcla a una velocidad que permitiese mantener la temperatura interna entre -5°C y 0°C (en aproximadamente 3 h). A continuación, la mezcla se calentó hasta una temperatura de entre 15°C y 25°C y se agitó durante 40 min. o hasta que el CPI mostrase un consumo completo del 3-(dimetilamino)acrilato de (E)-etilo. Se añadió N-terc-butoxicarbonil-N-metilhidrazina (13,5 kg, 85,7 moles) a la mezcla en aproximadamente 5 min. Se eliminó el solvente mediante evaporación y la mezcla se calentó a aprox. 30°C a 35°C. Se detuvo la evaporación al cesar la destilación del tetrahidrofurano (tras aprox. 4 h). El semisólido obtenido se enfrió hasta una temperatura de entre 20°C y 25°C. Se añadió metanol (39,6 kg) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió agua (110 kg) a una temperatura interna de entre 15°C y 20°C en 10 min. La mezcla se agitó durante 2 h a una temperatura de entre 15°C y 25°C, se filtró y el precipitado filtrado se lavó posteriormente con agua (2x25 kg) y n-heptano (2x16,7 kg). A continuación, se secó a una temperatura de entre 50°C y 55°C durante 10 h, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido blanco (21,0 kg, 85,0%, pureza de 99,2% según la HPLC). El producto aislado era una mezcla de isómeros (E) y (Z); se confirmó la identidad del producto mediante RMN-<sup>1</sup>H y EM.

#### Ejemplo 4:

#### Dietil-éster de ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico



Variante 1 del procedimiento: un recipiente de 12 l controlado con camisa y dotado de agitador mecánico, condensador, termómetro interno y suministro de gas inerte se cargó con acetato de etilo (2,21 kg, 2,45 l, 25,0 moles) bajo argón a 20°C. Se añadió cloruro de acetilo (564 g, 511 ml, 7,11 moles) (ligera exoterma, solución incolora transparente). Se añadió etanol (656 g, 826 ml, 14,2 moles) a una velocidad que permitiese mantener la temperatura interna entre 20°C y 25°C (resultó necesario un enfriamiento eficiente, fuertemente exotérmico, controlado por el procedimiento). Se añadió mediante una bomba una suspensión de 2-((2-(terc-butoxicarbonil)-2-metilhidrazinil)metilén)-3-oxosuccinato de (Z)-dietilo (350 g, 1,02 moles) en acetato de etilo (1,05 l) a 20°C a la solución de ácido clorhídrico anhidro en acetato de etilo/etanol. La suspensión blanca resultante se convirtió en una solución verdusca, sin exotermia. La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. Después, la mezcla se enfrió a 20°C y se añadió agua (6 l) (ligera exoterma, temp. interna: 34°C, separación rápida de fases). Tras la separación de las fases, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2x1 l). Los extractos orgánicos agrupados se secaron (sulfato sódico) y se concentraron al vacío (temperatura de la camisa: 50°C, 10 mbar), obteniendo 236 g de producto en bruto en forma de aceite amarillo (99%, pureza: 96,8% según la HPLC). EM (IEP e IQPA):  $m/z=227,1$  [M + H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz); δ 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,02 (s, 3H), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 4,44 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,82 (s, 1H).

Variante 2 del procedimiento: un reactor de 300 l dotado de control de temperatura y sistema de vacío se cargó con una solución de cloruro de hidrógeno en etanol (58,6 kg, ensayo: 38,6% m/m, 620 moles) y la solución se enfrió hasta una temperatura aprox. de entre 0°C y 5°C. Se añadió 2-((2-(terc-butoxicarbonil)-2-metilhidrazinil)metilén)-3-oxosuccinato de (Z)-dietilo (58,6 kg, 171 moles) a la solución en partes en 50 min. a una temperatura de entre 0°C y 15°C. A continuación, la mezcla se calentó hasta una temperatura de entre 15°C y 25°C y se agitó durante 3 h, o hasta que el CPI mostrase que se había completado el consumo del material de partida. Se añadió éter terc-butilmetílico (87,9 kg) a la mezcla y ésta se transfirió a un reactor de 500 l. Se añadió agua (175,8 kg) a la solución a una velocidad que permitiese mantener una temperatura interna inferior a 25°C. Tras la separación de las fases, la capa acuosa se transfirió a un reactor de 1.000 l y se extrajo con éter terc-butilmetílico (2x87,9 kg). La capa orgánica se agrupó en un reactor de 500 l y se lavó posteriormente con agua (87,9 kg) y una solución de hidrogenocarbonato sódico (4,7 kg) en agua (87,9 kg) y se secó sobre sulfato sódico (39,3 kg). La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó al vacío a una temperatura de entre 30°C y 55°C, proporcionando el compuesto del título en forma de un líquido amarillo (36,7 kg, 95,3%, pureza: 99,6% según la HPLC). Se confirmó la identidad del producto mediante RMN-<sup>1</sup>H y EM.

## Ejemplo 5:

4-Etil-éster de ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico

5

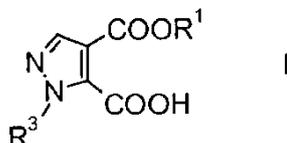
Variante 1 del procedimiento: en un recipiente de acero/esmaltado de 63 l dotado de un condensador de reflujo combinado con un termómetro, un agitador mecánico y un suministro de gas inerte, se disolvió dietil-éster de ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (2,84 kg, 12,6 moles) en una mezcla de tetrahidrofurano (2,0 l) y etanol (8,5 l) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a -5°C y se añadió una solución de monohidrato de hidróxido de litio (0,53 kg, 12,6 moles) en agua (10,0 l) en 90 min. a -5°C. Se enjuagó el embudo de adición con agua (1,4 l). La mezcla de reacción se agitó durante 95 min. a una temperatura de entre -4°C y -6°C. Después, la mezcla se diluyó con diclorometano (10,0 l) y agua (10,0 l) a una temperatura de entre -5°C y 0°C y se agitó durante 10 min. Se separó la capa orgánica. La fase acuosa se lavó con diclorometano (2x10,0 l). La fase acuosa se acidificó a un pH<2 mediante la adición de ácido clorhídrico (2,75 kg, ensayo: 25% m/m, 18,8 moles) en agua (2,0 l) en 15 min. a una temperatura de entre 20°C y 25°C. La suspensión cristalina resultante se agitó durante 17 h a 22°C. A continuación, la suspensión cristalina se filtró a través de un embudo de filtración de vidrio. La torta de filtración se lavó sucesivamente con agua (7,0 l) y n-heptano (4,0 l). Los cristales blancos se secaron al vacío a 50°C/<5 mbar durante 70 h, proporcionando 1,99 kg del compuesto del título en forma de cristales blancos (80%). EM (IEP e IQPA):  $m/z=199,1$  [M + H]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (D<sub>6</sub>-DMSO, 600 MHz); δ 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 14,18 (br s, 1H).

Variante 2 del procedimiento: un reactor de 1.000 l dotado de control de temperatura y sistema de vacío se cargó con dietil-éster de ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico (36,5 kg, 161 moles), tetrahidrofurano (253 kg) y etanol (20,0 l) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a una temperatura de entre -10°C y -5°C. En otro reactor de 300 l, una solución de monohidrato de hidróxido de litio (6,47 kg, 154 moles) en agua (135,8 kg) se enfrió a una temperatura de entre 5°C y 10°C y se añadió gota a gota al reactor de 1.000 l a una velocidad que mantuviese la temperatura interna entre -10°C y -5°C (aprox. 3 h). La mezcla se agitó a una temperatura de entre -10°C y -5°C durante 3 h o hasta que la CPI cumpliera la especificación (dietil-éster de ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico<10% según la HPLC y el producto secundario ácido 2-metil-2H-pirazol-3,4-dicarboxílico<4% según la HPLC). A continuación, se añadió diclorometano (190,8 kg) y agua (146,8 kg) y la mezcla se agitó durante 20 min. La capa orgánica se separó, la fase acuosa se lavó con diclorometano (2x190,8 kg); seguidamente la capa acuosa se filtró a través de un filtro de 8 cm de Celite y el filtrado se transfirió a un reactor de 500 l. Se enfrió a una temperatura de entre 5°C y 10°C; se añadió ácido clorhídrico (al 18% m/m) gota a gota en 50 min. a una temperatura de entre 5°C y 15°C hasta un pH=1-2 (aprox. 30 kg). El producto cristalizó gradualmente en forma de un sólido blanco. La suspensión se agitó a una temperatura de entre 25°C y 30°C durante 10 h. Se centrifugó el precipitado, se lavó con agua (69,4 kg) y n-heptano (2x29 kg) y se secó al vacío a una temperatura de entre 40°C y 55°C durante 48 h, proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco (22,2 kg, 69,4%, pureza: 99,7% según la CG). Se confirmó la identidad del producto mediante RMN-<sup>1</sup>H y EM.

40

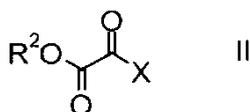
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un derivado de ácido pirazol carboxílico de fórmula:

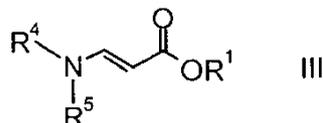


5 en la que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub> y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub> que se sustituye opcionalmente con halógeno o alcoxi C<sub>1-4</sub>, que comprende las etapas siguientes:

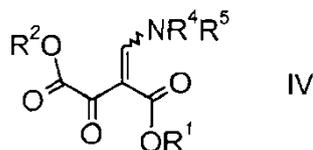
10 a) hacer reaccionar un oxoacetato de fórmula:



15 en la que R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub> y X es halógeno con un acrilato de fórmula:

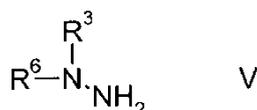


20 en la que R<sup>1</sup> es tal como se ha indicado anteriormente y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son alquilo C<sub>1-7</sub> en presencia de una base para formar un éster de ácido aminometilén-succínico de fórmula:

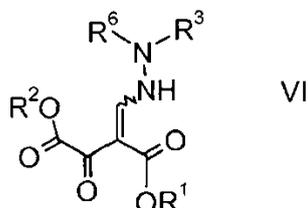


en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son tal como se ha indicado anteriormente;

25 b) acoplar el éster de ácido aminometilén-succínico de fórmula IV con un derivado hidrazina N-protégido de fórmula:

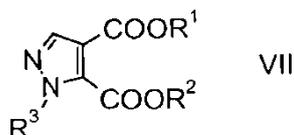


30 en la que R<sup>3</sup> es tal como se ha indicado anteriormente y R<sup>6</sup> es un grupo protector de amino para formar el éster de ácido hidrazinometilén-succínico de fórmula:



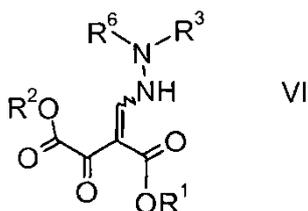
35 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>6</sup> son tal como se ha indicado anteriormente;

c) cierre de anillos del éster de ácido hidrazinometilén-succínico de fórmula VI bajo condiciones ácidas para formar el éster de ácido pirazol dicarboxílico de fórmula:



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se ha indicado anteriormente, e

- 5 d) hidrolizar el éster de ácido pirazol dicarboxílico de fórmula VII en posición 3 con una base para formar el derivado de ácido pirazol carboxílico de fórmula I.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que las etapas a) y b) se combinan y en el que no se aísla el éster de ácido aminometilén-succínico de fórmula IV.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que la base utilizada en la etapa a) puede seleccionarse de entre una trialkilamina C<sub>1-4</sub> combinada con una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)-piridina o de piridina.
- 15 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, en el que la etapa a) se lleva a cabo en un solvente orgánico aprótico, o mezclas de los mismos, a temperaturas de reacción de entre -20°C y 40°C.
5. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que el derivado hidrazina N-protégido de fórmula V utilizado en la etapa b) puede seleccionarse de entre N-Boc-N-metilhidrazina, N-Boc-N-etilhidrazina, N-Boc-N-n-propilhidrazina, N-Cbz-N-metilhidrazina, N-Fmoc-N-metilhidrazina, N-Moz-N-metilhidrazina, N-Troc-N-metilhidrazina, N-Teoc-N-metilhidrazina, N-Adoc-N-metilhidrazina, N-formil-N-metilhidrazina, N-acetil-N-metilhidrazina y N-ciclobutoxicarbonil-N-metilhidrazina.
- 20 6. Procedimiento según la reivindicación 1, 2 o 5, en el que la etapa b) se lleva a cabo en un solvente orgánico aprótico o prótico polar, o mezclas de los mismos, a temperaturas de reacción de entre -10°C y 60°C, o, en el caso de que se combinen las etapas a) y b), la etapa b) se lleva a cabo en un solvente orgánico aprótico polar, o mezclas de los mismos, a temperaturas de reacción de entre -10°C y 60°C.
- 25 7. Procedimiento según la reivindicación 1, 2, 5 o 6, en el que la etapa b) se lleva a cabo en presencia de un ácido que es no es capaz de afectar al grupo protector de amino del éster de ácido hidrazinometilén-succínico de fórmula VI.
- 30 8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el cierre de anillos en la etapa c) se lleva a cabo con un ácido inorgánico, un ácido orgánico o un ácido de Lewis en un solvente polar, o mezclas de los mismos, a temperaturas de reacción de entre 0°C y 60°C.
- 35 9. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la base utilizada para la hidrólisis del éster en la etapa d) es una solución acuosa de un hidróxido de álcali o de un hidrogenocarbonato de álcali.
- 40 10. Procedimiento según la reivindicación 1 o 9, en el que la hidrólisis del éster en la etapa d) se lleva a cabo a temperaturas de reacción de entre -20°C y 80°C.
11. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son alquilos C<sub>1-4</sub>.
- 45 12. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que R<sup>6</sup> es Boc.
13. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que X es cloro.
- 50 14. Éster de ácido hidrazinometilén-succínico de fórmula:



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son alquilos C<sub>1-7</sub> y R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub> que se encuentra opcionalmente sustituida con halógeno o alcoxi C<sub>1-4</sub> y R<sup>6</sup> representa un grupo protector de amino.

15. Éster de ácido hidrazinometilén-succínico según la reivindicación 14, en el que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son alquilos  $C_{1-4}$  y  $R^6$  es un grupo protector de amino seleccionado de entre Boc, Fmoc, Cbz, Moz, acetilo o formilo.

5 16. Éster de ácido hidrazinometilén-succínico según la reivindicación 14, en el que  $R^1$  y  $R^2$  son metilo o etilo,  $R^3$  es metilo, etilo o n-propilo y  $R^6$  es Boc.