

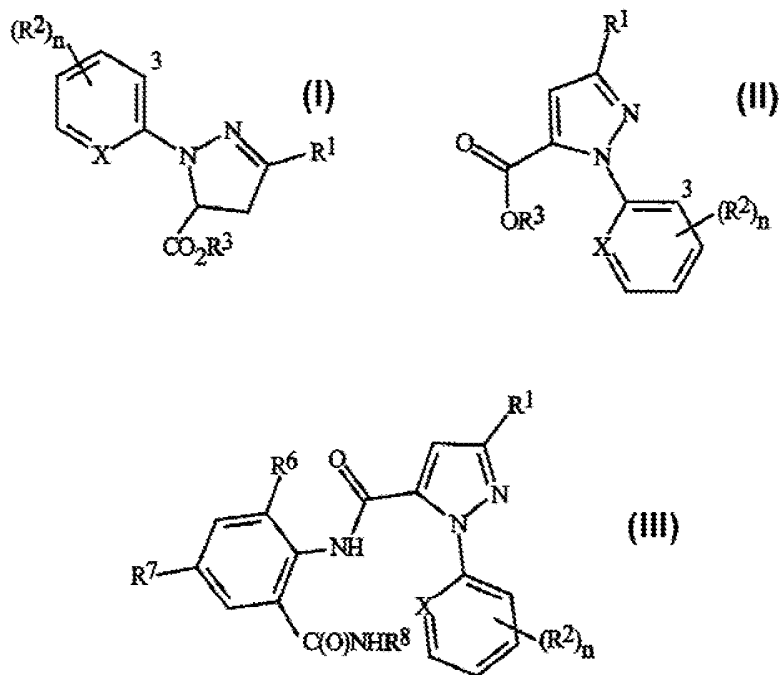
(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2002.08.13	(73) Titular(es): E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY 1007 MARKET STREET WILMINGTON, DE 19898 US
(30) Prioridade(s): 2001.08.13 US 311919 P 2001.12.19 US 341958 P 2002.04.02 US 369660 P	(72) Inventor(es): GEORGE PHILIP LAHM US THOMAS MARTIN STEVENSON US THOMAS PAUL SELBY US JOHN HERBERT FREUDENBERGER US
(43) Data de publicação do pedido: 2004.05.12	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2013.07.24 199/2013	

(54) Epígrafe: **DI-HIDRO-3-HALOGENO-1H-PIRAZOLE-5-CARBOXILATOS SUBSTITUÍDOS, SUA PREPARAÇÃO E UTILIZAÇÃO**

(57) Resumo:

ESTA INVENÇÃO REFERE-SE A UM COMPOSTO DE FÓRMULA I, A UM PROCESSO PARA A SUA PREPARAÇÃO E À SUA UTILIZAÇÃO NA PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA II EM QUE R1, R2, R3, X E N SÃO COMO DEFINIDOS NA DESCRIÇÃO. ESTA INVENÇÃO TAMBÉM DESCREVE A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE FÓRMULA III EM QUE R1, R2, R6, R7, R8 E N SÃO COMO DEFINIDOS NA DESCRIÇÃO. TAMBÉM SÃO DESCRITOS CERTOS INTERMEDIÁRIOS DE FÓRMULA 4 PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS DE FÓRMULA I EM QUE X É N E R2, R3 E N SÃO COMO DEFINIDOS NA DESCRIÇÃO.

RESUMO**"DI-HIDRO-3-HALOGENO-1H-PIRAZOLE-5-CARBOXILATOS
SUBSTITUÍDOS, SUA PREPARAÇÃO E UTILIZAÇÃO"**

Esta invenção refere-se a um composto de Fórmula **I**, a um processo para a sua preparação e à sua utilização na preparação de um composto de Fórmula **II** em que R¹, R², R³, X e n são como definidos na descrição. Esta invenção também descreve a preparação de compostos de Fórmula **III** em que R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸ e n são como definidos na descrição. Também são descritos certos intermediários de Fórmula **4** para a preparação de compostos de Fórmula **I** em que X é N e R², R³ e n são como definidos na descrição.

DESCRIÇÃO

"DI-HIDRO-3-HALOGENO-1H-PIRAZOLE-5-CARBOXILATOS SUBSTITUÍDOS, SUA PREPARAÇÃO E UTILIZAÇÃO"

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a novos derivados de ácido carboxílico de di-hidro-1H-pirazoles e pirazoles 3-halogeno-1-aril substituídos. Estes compostos são úteis para a preparação de certos compostos de amida antranílicos que têm interesse como insecticidas (ver e.g. Publicação PCT WO 01/070671).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Tetrahedron Letters, 1999, 40, 2605-2606 descreve a preparação de derivados do ácido 1-fenil-3-bromopirazole-5-carboxílicos que envolve a geração de um intermediário reactivo bromonitrilimina. A cicloadição deste intermediário com um éster acrílico dá um éster 1-fenil-3-bromo-2-pirazolino-5-carboxilato, que pode ser subsequentemente oxidado para ao éster 1-fenil-3-bromo-2-pirazole-5-carboxilato desejado. Alternativamente, a cicloadição com um éster propiolato dá o éster 1-fenil-3-bromo-2-pirazole-5-carboxilato directamente.

A patente US 3153654 descreve a condensação de certas aril (por exemplo, fenil ou naftil que estão opcionalmente substituídos com alquilo inferior, alcoxi inferior ou halogéneo) hidrazinas opcionalmente substituídas com certos ésteres maleicos ou fumáricos para dar os derivados do ácido 3-pirazolidinona carboxílico.

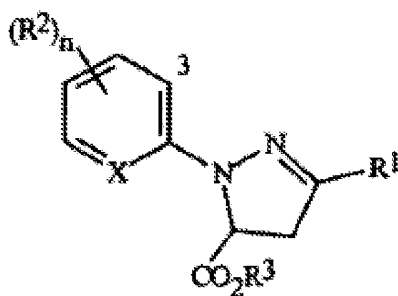
As publicações das patentes japonesas não examinadas 9-316055 e 9-176124 descrevem a produção de derivados ésteres de ácidos pirazole carboxílicos e seus derivados de pirazolina, respectivamente, que estão substituídos com alquilo na posição 1.

J. Med. Chem. 2001, 44, 566-578 descreve uma preparação do ácido 1-(3-cianofenil)-3-metil-1H-pirazole-5-carboxílico e a sua utilização na preparação de inibidores de factor de coagulação do sangue Xa. O WO 01/70671 descreve antranilamidas para utilização no controlo de artrópodes.

A presente invenção proporciona tecnologia útil para preparar convenientemente di-hidro-1H-pirazoles e pirazoles 3-halogeno-5-carboxilato-1-aril-substituídos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a um composto de Fórmula

**I**

em que

R^1 é halogéneo;

cada R^2 é independentemente C_1 - C_4 alquilo, C_2 - C_4 alcenilo, C_2 - C_4 alcinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_4 halogenoalquilo, C_2 - C_4 halogenoalcenilo, C_2 - C_4 halogenoalcinilo, C_3 - C_6 halogenocicloalquilo, halogéneo, CN, NO₂, C_1 - C_4 alcoxi, C_1 - C_4 halogenoalcoxi, C_1 - C_4 alquiltio, C_1 - C_4 alquilsulfinilo, C_1 - C_4 alquilsulfonilo, C_1 - C_4 alquilamino, C_2 - C_8 dialquilamino, C_3 - C_6 cicloalquilamino, C_3 - C_6 (alquil)ciclo-alquilamino, C_2 - C_4 alquilcarbonilo, C_2 - C_6 alcóxicarbonilo, C_2 - C_6 alquilaminocarbonilo, C_3 - C_8 dialquilaminocarbonilo ou C_3 - C_6 trialquilsililo;

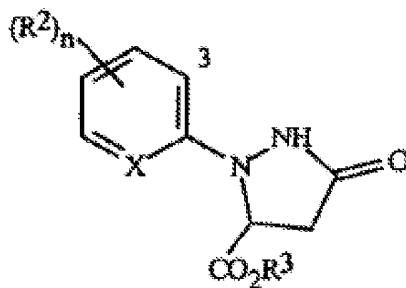
R^3 é H ou C_1 - C_4 alquilo;

X é N ou CR⁴;

R^4 é H ou R^2 ; e

n é 0 a 3, desde que quando X é CH, então n é pelo menos 1.

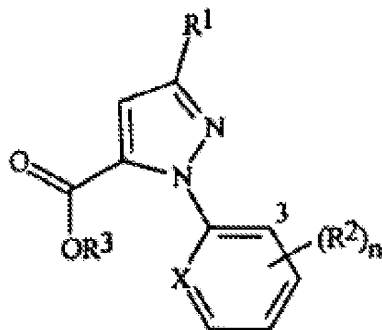
Esta invenção também se refere a um processo para preparar um composto de Fórmula **I** que compreende (1) tratamento de um composto de Fórmula **4**



4

(em que X, R^2 e n são como descritos acima para a Fórmula **I** e R^3 é C_1 - C_4 alquilo), com um agente halogenante para formar um composto de Fórmula **I**; e quando se prepara compostos de Fórmula **I** em que R^3 é H, (2) conversão do composto formado em (1) num composto em que R^3 é H.

Esta invenção também refere a um composto de Fórmula **II**



II

em que R^1 é halogéneo;

cada R^2 é independentemente C_1 - C_4 alquilo, C_2 - C_4 alcenilo, C_2 - C_4 alcinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_4 halogenoalquilo, C_2 - C_4 halogenoalcenilo, C_2 - C_4 halogenoalcinilo, C_3 - C_6 halogenocicloalquilo, halogéneo, CN, NO₂, C_1 - C_4 alcoxi, C_1 - C_4 halogenoalcoxi, C_1 - C_4 alquiltio, C_1 - C_4 alquilsulfinilo, C_1 - C_4 alquilsulfonilo, C_1 - C_4 alquilamino, C_2 - C_8 dialquilamino, C_3 - C_6 cicloalquilamino, C_3 - C_6 (alquil)ciclo-alquilamino, C_2 - C_4 alquilcarbonilo, C_2 - C_6 alcoxicarbonilo, C_2 - C_6

alquilaminocarbonilo, C₃-C₈ dialquilaminocarbonilo ou C₃-C₆ trialquilsililo;

R³ é C₁-C₄ alquilo;

X é N;

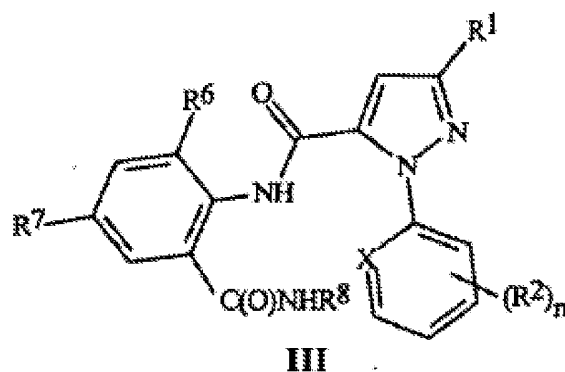
R⁴ é H ou R²; e

n é 0 a 3

e um processo de preparação de um composto de Fórmula **II**. O processo compreende (3) o tratamento de um composto de Fórmula **I** com um oxidante, opcionalmente na presença de um ácido, para formar um composto de Fórmula **II**; e quando é utilizado um composto de Fórmula **I** em que R³ é C₁-C₄ alquilo para preparar um composto de Fórmula **II** em que R³ é H, (4) a conversão do composto formado em (2) num composto de Fórmula **II** em que R³ é H.

Esta invenção também proporciona compostos de Fórmula **4** em que X é N, e a sua utilização na preparação de compostos de Fórmulas **I** e **II**, em que X é N (e R², R³ e n são definidos como acima para a Fórmula **I**).

Esta invenção também envolve um processo de preparação de um composto de Fórmula **III**,



em que R^1 é halogéneo;

cada R^2 é independentemente C_1-C_4 alquilo, C_2-C_4 alcenilo, C_2-C_4 alcinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_1-C_4 halogenoalquilo, C_2-C_4 halogenoalcenilo, C_2-C_4 halogenoalcinilo, C_3-C_6 halogenocicloalquilo, halogéneo, CN, NO_2 , C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 halogenoalcoxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinilo, C_1-C_4 alquilsulfonilo, C_1-C_4 alquilamino, C_2-C_8 dialquilamino, C_3-C_6 cicloalquilamino, C_3-C_6 (alquil)ciclo-alquilamino, C_2-C_4 alquilcarbonilo, C_2-C_6 alcoxicarbonilo, C_2-C_6 alquilaminocarbonilo, C_3-C_8 dialquilaminocarbonilo ou C_3-C_6 trialkuilsililo;

X é N ou CR^4 ;

R^4 é H, Cl ou Br;

R^6 é CH_3 , Cl ou Br;

R^7 é F, Cl, Br, I ou CF_3 ;

R^8 é C_1-C_4 alquilo e

n é 0, 1, 2 ou 3; desde que quando X é CH então n é pelo menos 1;

utilizando um composto de Fórmula **II** em que R^3 é H. Este processo é caracterizado pela preparação do composto de Fórmula **II** pelo processo indicado acima.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Nas descrições acima, o termo "alquilo", utilizado isoladamente ou em palavras compostas como "alquiltio" ou "halogenoalquilo" inclui alquilo de cadeia linear ou ramificada, como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo ou os diferentes isómeros de butilo, pentilo ou hexilo.

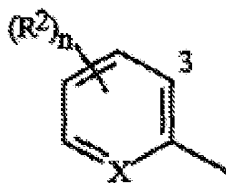
"Alcenilo" pode incluir alcenos de cadeia linear ou ramificada como 1-propenilo, 2-propenilo, e os diferentes isómeros de butenilo, pentenilo e hexenilo. "Alcenilo" também inclui polienos como 1,2-propadienilo e 2,4-hexadienilo. "Alcinilo" inclui alcinos de cadeia linear ou ramificada como 1-propinilo, 2-propinilo e os diferentes isómeros de butinilo, pentinilo e hexinilo. "Alcinilo" também pode incluir unidades constituídas por múltiplas ligações triplas como 2,5-hexadiinilo. "Alcoxi" inclui, por exemplo, metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, isopropiloxi e os diferentes isómeros de butoxi, pentoxi e hexiloxi. "Alcoxialquilo" denota substituição por alcoxi em alquilo. Exemplos de "alcoxialquilo" incluem CH_3OCH_2 , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ e $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$. "Alquiltio" inclui unidades alquiltio de cadeia ramificada ou linear como metiltio, etiltio e os diferentes isómeros de propiltio, butiltio, pentiltio e hexiltio. "Cicloalquilo" inclui, por exemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo. "Cicloalquilalquilo" indica um grupo alquilo substituído com um grupo cicloalquilo e inclui, por exemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, ciclopentilpropilo e ciclo-hexilmetilo.

"Cicloalquilamino" significa que o átomo de azoto de amino está ligado a um radical cicloalquilo e um átomo de hidrogénio e inclui grupos como ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino e ciclo-hexilamino. "(Alquil)cicloalquilamino" significa um grupo cicloalquilamino

em que o átomo de hidrogénio está substituído por um radical alquilo; os exemplos incluem grupos como (alquil)ciclopropilamino, (alquil)ciclo-butilamino, (alquil)-ciclopentilamino e (alquil)ciclo-hexilamino. Preferencialmente o alquilo no (alquil)cicloalquilamino é C₁-C₄ alquilo, enquanto que o cicloalquilo no cicloalquilamino e (alquil)cicloalquilamino é C₃-C₆ cicloalquilo.

O termo "arilo" neste pedido refere-se a um anel ou sistema de anéis aromático ou a um anel ou sistema de anéis heteroaromático, estando cada anel ou sistema de anéis opcionalmente substituído. O termo "sistema de anéis aromático" significa carbociclos e heterociclos completamente insaturados em que pelo menos um anel de um sistema de anéis policíclico é aromático. Aromático indica que cada um dos átomos do anel está essencialmente no mesmo plano e tem uma orbital p perpendicular ao plano do anel, e em que $(4n + 2)$ electrões π , quando n é 0 ou um número inteiro positivo, estão associados ao anel para cumprir a regra de Hückel. O termo "sistema de anéis carbocíclicos aromáticos" inclui carbociclos totalmente aromáticos e carbociclos em que pelo menos um anel de um sistema de anéis policíclico é aromático (e.g., fenilo e naftilo). O termo "anel ou sistema de anéis heteroaromático" inclui heterociclos totalmente aromáticos e heterociclos em que pelo menos um anel de um sistema de anéis policíclico é aromático e em que pelo menos um átomo do anel não é carbono e pode conter de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independentemente do grupo que consiste em azoto, oxigénio e enxofre, desde que

cada anel heteroaromático contenha não mais do que 4 azotos, não mais do que 2 oxigénios e não mais do que 2 enxofres (em que aromático indica que a regra de Hückel é satisfeita). Os sistemas de anéis heterocíclicos podem estar ligados através de qualquer átomo de carbono ou de azoto disponível por substituição de um átomo de hidrogénio no referido carbono ou azoto. Mais especificamente, o termo "arilo" refere-se à unidade



em que R^2 e n são definidos como acima e o "3" indica a posição 3 para substituintes na unidade.

O termo "halogéneo", quer sozinho ou em palavras compostas como "halogenoalquilo", inclui flúor, cloro, bromo ou iodo. Além disso, quando utilizado em palavras compostas como "halogenoalquilo", o referido alquilo pode estar parcialmente ou totalmente substituído com átomos de halogéneo que podem ser iguais ou diferentes. Exemplos de "halogenoalquilo" incluem F_3C , $ClCH_2$, CF_3CH_2 e CF_3CCl_2 . Os termos "halogenoalcenilo", "halogenoalcinilo", "halogenoalcoxi" e outros semelhantes, são definidos analogamente ao termo "halogenoalquilo". Exemplos de "halogenoalcenilo" incluem $(Cl)_2C=CHCH_2$ e $CF_3CH_2CH=CHCH_2$. Exemplos de "halogeno-

alcinilo" incluem $\text{HC}\equiv\text{CCHCl}$, $\text{CF}_3\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{CCl}_3\text{C}\equiv\text{C}$ e $\text{FCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2$. Exemplos de "halogenoalcoxi" incluem CF_3O , $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{O}$, $\text{HCF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ e $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$.

Exemplos de "alquilcarbonilo" incluem $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ e $\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. Exemplos de "alcoxicarbonilo" incluem $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-OC}(=\text{O})$ e os diferentes isómeros de butoxi- ou pentoxicarbonilo. Os termos "alquilaminocarbonilo" e "dialquilaminocarbonilo" incluem, por exemplo, $\text{CH}_3\text{NHC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})$ e $(\text{CH}_3)_2\text{NC}(=\text{O})$.

O número total de átomos de carbono num grupo substituinte é indicado pelo prefixo " $\text{C}_i\text{-C}_j$ " em que i e j são números de 1 a 8. Por exemplo, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilsulfonilo designa metilsulfonilo a propilsulfonilo. Nas descrições acima, quando um composto de Fórmula **I** contém um anel heteroaromático, todos os substituintes estão ligados a este anel através de qualquer átomo de carbono ou azoto disponível por substituição de um átomo de hidrogénio no referido carbono ou azoto.

Quando um grupo contém um substituinte que pode ser hidrogénio, por exemplo R^4 , então, quando este substituinte é tomado como hidrogénio, reconhece-se que isto é equivalente ao referido grupo estar não substituído.

Certos compostos desta invenção podem existir como um ou mais estereoisómeros. Os vários estereoisómeros

incluem enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Um perito na técnica entenderá que um estereoisómero pode ser mais activo e/ou pode apresentar efeitos vantajosos quando enriquecido em relação ao(s) outro(s) estereoisómero(s) ou quando separado do(s) outro(s) estereoisómero(s). Adicionalmente, o especialista na matéria sabe como separar, enriquecer e/ou preparar selectivamente os referidos estereoisómeros. Por conseguinte, os compostos da invenção podem estar presentes como uma mistura de estereoisómeros, estereoisómeros individuais ou como uma forma opticamente activa.

Preferidos pelo custo, facilidade de síntese e/ou maior utilidade são os seguintes:

Preferidos 1. Compostos de Fórmula **I** em que

R^1 é Cl ou Br;

cada R^2 é independentemente Cl ou Br, e um R^2 está na posição 3; e

X é N.

Preferidos 2. Compostos de Fórmula **I** em que

R^1 é Cl ou Br;

X é N; e

n é 0.

São de nota os compostos de Fórmula **I** (incluindo mas não limitados a preferidos 1) em que n é 1 a 3.

Preferidos 4. Compostos de Fórmula **II** em que

R^1 é Cl ou Br;

cada R^2 é independentemente Cl ou Br e um R^2 está na posição 3; e

Preferidos 5. Compostos de Fórmula **II** em que

R^1 é Cl ou Br; e

n é 0.

São de nota os compostos de Fórmula **II** (incluindo, mas não limitados aos preferidos 4) em que n é 1 a 3.

Preferidos 6. Compostos de Fórmula **4** (em que R^3 é C_1 - C_4 alquilo) em que cada R^2 é independentemente Cl ou Br, e um R^2 está na posição 3.

Preferidos 7. Compostos de Fórmula **4** (em que R^3 é C_1 - C_4) alquilo) em que n é 0.

São de nota os compostos de Fórmula **4** (em que R^3 é C_1 - C_4 alquilo) incluindo, mas não limitados aos Preferidos 6, em que n é 1 a 3.

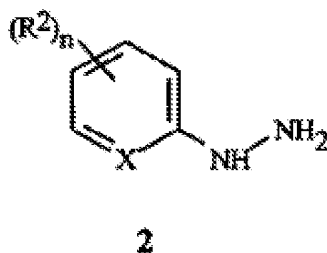
A posição 3 está identificada pelo "3" mostrado na unidade arilo incluída na Fórmula **I**, Fórmula **II** e Fórmula **4** acima.

São de nota os compostos de Fórmula **II** em que

quando R^1 é Cl ou Br, n é 1, e R^2 seleccionado de Cl ou Br está na posição 3. Estão incluídos os compostos em que n é de 1 a 3.

Os processos preferidos são os que compreendem os compostos preferidos referidos acima. Processos de nota são os que compreendem os compostos de nota acima referidos. É de interesse particular um processo de preparação de um composto de Fórmula **I** em que n é de 1 a 3, e um processo de preparação de um composto de Fórmula **II** em que n é de 1 a 3.

Um processo por passos de preparação de compostos de Fórmula **I** e Fórmula **II** aqui proporcionado compreende (a) tratamento de um composto de Fórmula **2**



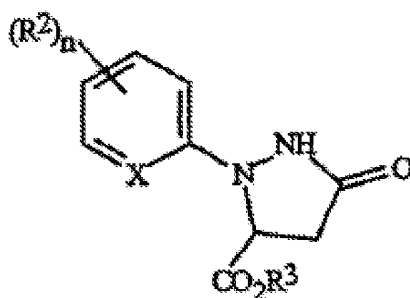
com um composto de Fórmula **3**



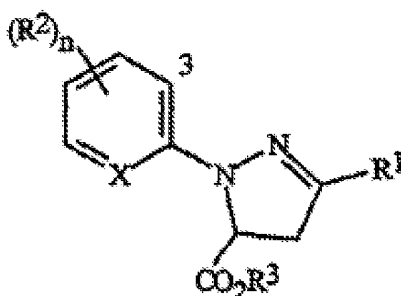
em que R^3 é C_1 - C_4 alquilo,

na presença de uma base, para formar um composto de Fórmula

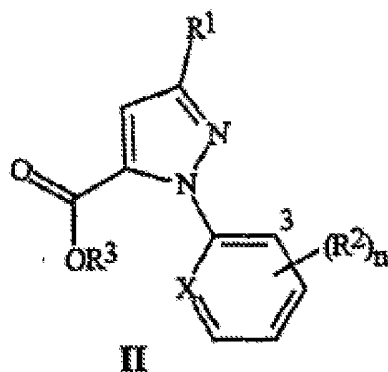
4

**4**

em que X, R^2 e n são definidos como anteriormente e R^3 é H ou C_1-C_4 alquilo. O composto de Fórmula **4** em que R^3 é C_1-C_4 alquilo pode ser (1) tratado com um agente halogenante para formar um composto de Fórmula **I**; e quando se prepara compostos de Fórmula **I** em que R^3 é H, (2) conversão do composto formado em (1) num composto em que R^3 é H.

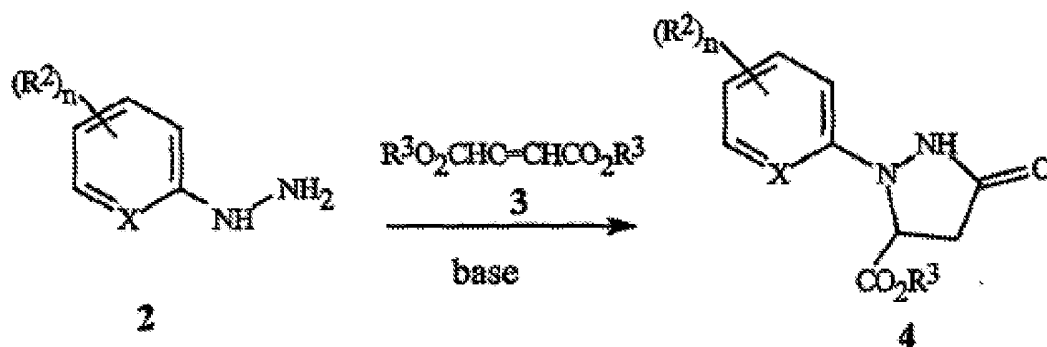
**I**

O composto de Fórmula **I** preparado em (1) ou (2) pode então ser (3) tratado com um oxidante, opcionalmente na presença de um ácido, para formar um composto de Fórmula **II**; e quando compostos de Fórmula **I** em que R^3 é C_1-C_4 alquilo são utilizados para preparar compostos de Fórmula **II** em que R^3 é H, (4) conversão do composto formado em (3) num composto de Fórmula **II** em que R^3 é H.



O Esquema 1 ilustra o passo (a).

Esquema 1



No passo (a), um composto de Fórmula **2** é tratado com um composto de Fórmula **3** em que R^3 é C_1 - C_4 alquilo (pode utilizar-se um éster fumarato ou éster maleato ou uma sua mistura) na presença de uma base e de um solvente. A base é tipicamente um sal de alcóxido de metal, como metóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de sódio, etóxido de potássio, *terc*-butóxido de potássio, *terc*-butóxido de lítio e outros semelhantes. Deve utilizar-se mais do que 0,5 equivalentes de base em relação ao composto de Fórmula **2**, preferencialmente entre 0,9 e 1,3 equivalentes. Deve utili-

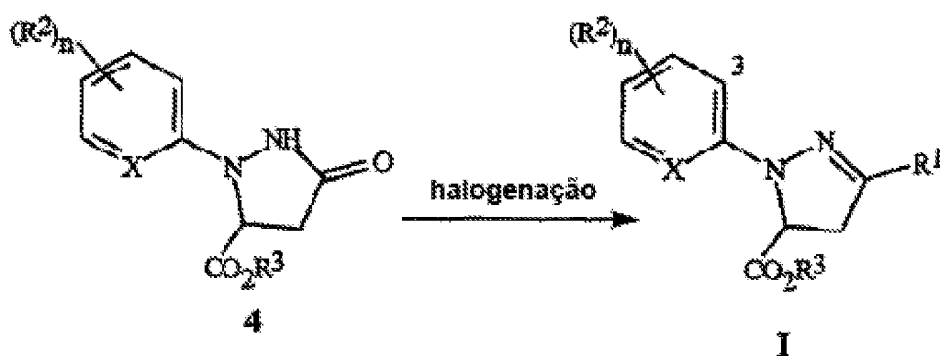
zar-se mais do que 1,0 equivalente do composto de Fórmula **3**, preferencialmente entre 1,0 a 1,3 equivalentes. Pode utilizar-se solventes orgânicos polares próticos e polares apróticos, como álcoois, acetonitrilo, tetra-hidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo e outros semelhantes. Os solventes preferidos são álcoois como metanol e etanol. É especialmente preferido que o álcool seja o mesmo que o que compõe o éster fumarato ou maleato e a base alcóxido. A reacção é tipicamente realizada por mistura do composto de Fórmula **2** e a base no solvente. A mistura pode ser aquecida ou arrefecida a uma temperatura desejada e o composto de Fórmula **3** adicionado ao longo de um período de tempo. Tipicamente, as temperaturas de reacção estão entre 0°C e o ponto de ebulição do solvente utilizado. A reacção pode ser realizada a pressão superior à atmosférica para aumentar o ponto de ebulição do solvente. São geralmente preferidas temperaturas entre cerca de 30 e 90°C. O tempo de adição pode ser tão rápido quanto o permitir a transferência de calor. Os tempos de adição típicos podem variar entre 1 minuto e 2 horas. A temperatura de reacção e tempo de adição óptimos variam dependendo das identidades dos compostos de Fórmula **2** e Fórmula **3**. Após a adição, a mistura reaccional pode ser mantida durante um tempo à temperatura da reacção. Dependendo da temperatura da reacção, o tempo de espera necessário pode ser de 0 a 2 horas. Tempos de espera típicos são de cerca de 10 a 60 minutos. A massa reaccional pode então ser acidificada por adição de um ácido orgânico, como ácido acético e outros semelhantes, ou um ácido

inorgânico, como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e outros semelhantes. Dependendo das condições reacionais e dos meios de isolamento, podem ser preparados compostos de Fórmula 4 em que R^3 é H ou compostos de Fórmula 4 em que R^3 é C_1-C_4 alquilo. Por exemplo, um composto de Fórmula 4 em que R^3 é C_1-C_4 alquilo pode ser hidrolisado *in situ* a um composto de Fórmula 4 em que R^3 é H quando está presente água na mistura reaccional. Os compostos de Fórmula 4 em que R^3 é H podem ser facilmente transformados em compostos de Fórmula 4 em que R^3 é C_1-C_4 alquilo utilizando processos de esterificação bem conhecidos na técnica. São preferidos os compostos de Fórmula 4 em que R^3 é C_1-C_4 alquilo. O produto desejado, um composto de Fórmula 4, pode ser isolado por processos conhecidos pelos especialistas na técnica, como cristalização, extracção ou destilação.

No passo (1) como ilustrado no Esquema 2, um composto de Fórmula 4 é tratado com um reagente halogenante habitualmente na presença de um solvente. Os reagentes halogenantes que podem ser utilizados incluem oxi-halogenetos de fósforo, tri-halogenetos de fósforo, penta-halogenetos de fósforo, cloreto de tionilo, di-halogenotrialkilfosforanos, di-halogenodifenilfosforanos, cloreto de oxalilo e fosgênio. São preferidos oxi-halogenetos de fósforo e penta-halogenetos de fósforo. Para se obter conversão completa, deve utilizar-se pelo menos 0,33 equivalentes de oxi-halogeneto de fósforo em relação ao composto de Fórmula 4, preferencialmente entre 0,33 e 1,2 equivalentes. Para se obter conversão completa, deve utilizar-se pelo

menos 0,20 equivalentes de penta-halogeneto de fósforo em relação ao composto de Fórmula 4, preferencialmente entre cerca de 0,20 e 1,0 equivalentes. Os compostos de Fórmula 4 em que R³ é C₁-C₄ alquilo são preferidos para esta reacção.

Esquema 2



Os solventes típicos para esta halogenação incluem alcanos halogenados, como diclorometano, clorofórmio, clorobutano e outros semelhantes, solventes aromáticos, como benzeno, xileno, clorobenzeno e outros semelhantes, éteres, como tetra-hidrofurano, p-dioxano, éter dietílico e outros semelhantes, e solventes apróticos polares como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida e outros semelhantes. Opcionalmente, pode adicionar-se uma base orgânica, como trietilamina, piridina, *N,N*-dimetilanilina ou outras semelhante. A adição de um catalisador, como *N,N*-dimetilformamida, também é uma opção. É preferido o processo em que o solvente é acetonitrilo e está ausente uma base. Tipicamente, não é necessária uma base nem um catalisador quando se utiliza solvente acetonitrilo. O processo preferido é realizado por mistura do composto de

Fórmula **4** em acetonitrilo. O reagente halogenante é depois adicionado ao longo de um tempo conveniente e a mistura é então mantida à temperatura desejada até que a reacção esteja completa. A temperatura da reacção está tipicamente entre 20°C e o ponto de ebulição do acetonitrilo, e o tempo de reacção é tipicamente inferior a 2 horas. A massa reaccional é então neutralizada com uma base inorgânica, como bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio e outros semelhantes, ou uma base orgânica, como acetato de sódio. O produto desejado, um composto de Fórmula **I**, pode ser isolado por processos conhecidos pelos peritos na técnica, incluindo cristalização, extracção e destilação.

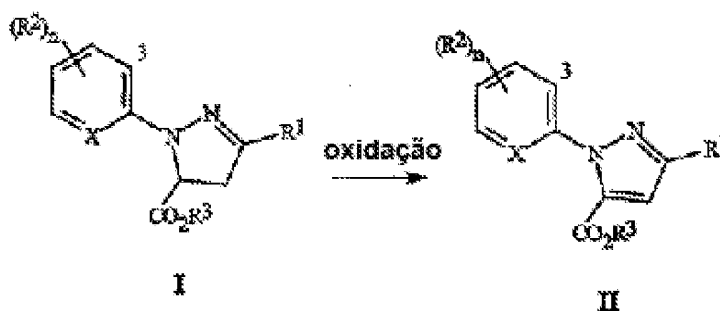
No passo (2) o composto de Fórmula **I** em que R³ é C₁-C₄ alquilo, um éster, pode ser hidrolisado a um composto de Fórmula **I** em que R³ é H, um ácido carboxílico. A hidrólise pode ser catalisada por ácidos, iões metálicos e por enzimas. O iodotrimetilsilano é de realçar como um exemplo de um ácido que pode ser utilizado para catalisar a hidrólise (ver *Advanced Organic Chemistry*, Third Ed., Jerry March, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1985, páginas 334-338 para uma revisão de processos). Os processos hidrolíticos catalisados por base não são recomendados para a hidrólise dos compostos de Fórmula **I** e podem resultar em decomposição. O ácido carboxílico pode ser isolado por processos conhecidos pelos peritos na técnica, incluindo cristalização, extracção e destilação.

No passo (3), como ilustrado no Esquema 3, um

composto de Fórmula **I** é tratado com um agente oxidante opcionalmente na presença de ácido. Um composto de Fórmula **I** em que R^3 é C_1 - C_4 alquilo (i.e. um produto preferido do passo (1)) é preferido como material de partida para o passo (3). O agente oxidante pode ser peróxido de hidrogénio, peróxidos orgânicos, persulfato de potássio, persulfato de sódio, persulfato de amónio, monopersulfato de potássio (e.g., Oxone®) ou permanganato de potássio. Para se obter conversão completa, deve utilizar-se pelo menos um equivalente de agente oxidante em relação ao composto de Fórmula **I**, preferencialmente de cerca de um a dois equivalentes. Esta oxidação é tipicamente efectuada na presença de um solvente. O solvente pode ser um éter, como tetra-hidrofurano, p-dioxano e outros semelhantes, um éster orgânico, como acetato de etilo, carbonato de dimetilo e outros semelhantes, ou de um orgânico aprótico polar, como *N,N*-dimetilformamida, acetonitrilo e outros semelhantes. Ácidos adequados para utilização no passo de oxidação incluem ácidos inorgânicos, como ácido sulfúrico, ácido fosfórico e outros semelhantes, e ácidos orgânicos, como ácido acético, ácido benzóico e outros semelhantes. O ácido, quando utilizado, deve ser utilizado numa quantidade superior a 0,1 equivalentes em relação ao composto de Fórmula **I**. Para se obter conversão completa pode utilizar-se um a cinco equivalentes de ácido. Para os compostos de Fórmula **I** em que X é CR^4 , o oxidante preferido é o peróxido de hidrogénio e a oxidação é preferencialmente realizada na ausência de ácido. Para os compostos de Fórmula **I** em que X é N , o oxidante preferido é o persulfato de potássio e a

oxidação é realizada preferencialmente na presença de ácido sulfúrico. A reacção pode ser realizada por mistura do composto de Fórmula **I** no solvente desejado e, se utilizado, no ácido. O oxidante pode ser então adicionado a uma velocidade conveniente. A temperatura de reacção é tipicamente variada de tão baixo como cerca de 0°C até ao ponto de ebulição do solvente, para se obter um tempo de reacção razoável para completar a reacção, preferencialmente menos do que 8 horas. O produto desejado, um composto de Fórmula **II** em que R³ é C₁-C₄ alquilo, pode ser isolado por processos conhecidos pelos peritos na técnica, incluindo cristalização, extracção e destilação.

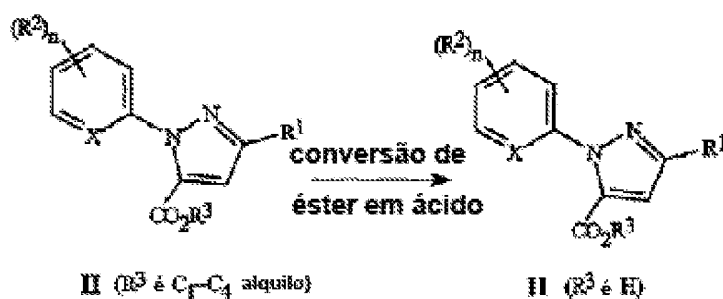
Esquema 3



No passo (4) como ilustrado no Esquema 4, um composto de Fórmula **II** em que R³ é C₁-C₄ alquilo, um éster, pode ser convertido num composto de Fórmula **II** em que R³ é H, um ácido carboxílico. Os processos para a conversão de ésteres em ácidos carboxílicos são bem conhecidos pelos peritos na técnica. Os compostos de Fórmula **II** (R³ é C₁-C₄ alquilo) podem ser convertidos em compostos de Fórmula **II** (R³ é H) por numerosos processos, incluindo clivagem

nucleófila em condições anidras ou processos hidrolíticos que envolvem a utilização de ácidos ou bases (ver T. W. Greene e P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, páginas 224-269 para uma revisão dos processos). Para o processo do Esquema 4, são preferidos processos hidrolíticos catalisados por base. As bases adequadas incluem hidróxidos de metais alcalinos como os hidróxidos de lítio, sódio ou potássio. Por exemplo, o éster pode ser dissolvido numa mistura de água e um álcool como etanol. Por tratamento com hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, o éster é saponificado para dar o sal de sódio ou de potássio do ácido carboxílico. A acidificação com um ácido forte, como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, dá o ácido carboxílico. O ácido carboxílico pode ser isolado por processos conhecidos pelos peritos na técnica, incluindo cristalização, extracção e destilação.

Esquema 4



Assinala-se que certos compostos de Fórmula **I** em que R^1 é halogéneo podem ser preparados a partir de outros

compostos de Fórmula **I** em que R^1 é um halogéneo diferente ou é um grupo sulfonato como p-toluenossulfonato, benzenossulfonato e metanossulfonato. Por exemplo, um composto de Fórmula **I** em que R^1 é Br pode ser preparado por tratamento com brometo de hidrogénio do correspondente composto de Fórmula **I** em que R^1 é Cl ou p-toluenossulfonato. A reacção é realizada num solvente adequado como dibromometano, diclorometano ou acetonitrilo. A reacção pode ser realizada à ou próximo da pressão atmosférica ou acima da pressão atmosférica num reactor de pressão. Quando R^1 no composto de partida de Fórmula **I** é um halogéneo como Cl, a reacção é preferencialmente realizada de tal modo que o halogeneto de hidrogénio pela reacção é removido por injeção de um gás ou por outros meios adequados. A reacção pode ser realizada entre cerca de 0 e 100°C, mais convenientemente próximo da temperatura ambiente (e.g., cerca de 10 a 40°C), e mais preferencialmente entre cerca de 20 e 30°C. A adição de um catalisador ácido de Lewis (e.g., tribrometo de alumínio para a preparação de Fórmula **I** em que R^1 é Br) pode facilitar a reacção. O produto de Fórmula **I** é isolado por processos usuais conhecidos pelos especialistas na técnica, incluindo extracção, destilação e cristalização.

Os compostos de partida de Fórmula **I** em que R^1 é halogéneo podem ser preparados como descrito anteriormente para o Esquema 2.

Sem mais elaboração, crê-se que um perito na técnica utilizando a descrição anterior pode utilizar a presente invenção na sua extensão máxima. Os Exemplos seguintes são, portanto, para ser interpretados como meramente ilustrativos, e não limitativos da descrição por qualquer forma.

O material de partida para os Exemplos seguintes pode não ter sido necessariamente preparado por um ensaio preparativo específico cujo procedimento esteja descrito noutros Exemplos. As percentagens são em peso, excepto para as misturas de solventes cromatográficas ou salvo indicação em contrário. As partes e percentagens para as misturas de solventes cromatográficas são em volume salvo indicação em contrário. Os espectros de ^1H NMR estão descritos em ppm a partir de tetrametilsilano, "s" significa singuleto, "d" significa duplete, "t" significa tripleto, "q" significa quarteto, "m" significa multiplete, "dd" significa duplete de dupletos, dt "significa duplete de tripletos e" br s" significa singuleto largo.

EXEMPLO 1

Preparação de 5-oxo-2-fenil-3-pirazolidino-carboxilato de etilo (alternativamente designado 1-fenil-3-pirazolidinona-5-carboxilato de etilo) utilizando maleato de dietilo

A um balão de 300 mL com quatro tubuladuras equipado com um agitador mecânico, termómetro, ampola de

adição, condensador de refluxo e entrada de azoto adicionou-se 80 mL de etanol absoluto, 80,0 mL (0,214 mol) de etóxido de sódio a 21% em etanol e 20,0 mL (0,203 mol) de fenil-hidrazina. A solução cor de laranja foi tratada gota a gota com 40,0 mL (0,247 mol) de maleato de dietilo durante um período de cerca de 18 minutos. A temperatura da massa reaccional aumentou de 25 para 38°C durante os primeiros 5 minutos da adição. Utilizou-se um banho de água intermitentemente durante o resto da adição para moderar a temperatura da reacção entre 38-42°C. A solução vermelha alaranjada resultante foi mantida em condições ambientais durante 30 minutos. Foi então adicionada a uma ampola de separação contendo 20,0 mL (0,349 mol) de ácido acético glacial e 700 mL de água. A mistura foi extraída com 250 mL de diclorometano. O extracto foi seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e depois concentrado num evaporador rotativo. O óleo amarelo preto resultante (52,7 g) foi diluído com 100 mL de éter, após o que a cristalização do produto foi suficientemente rápida para causar ebulição suave. A suspensão foi mantida durante 2 horas em condições ambientais. Foi depois arrefecida a cerca de 0°C. O produto foi isolado por filtração, lavado com 2 x 20 mL de éter frio e depois seco ao ar no filtro durante cerca de 15 minutos. O produto consistia em 29,1 g (61%) de um pó branco, altamente cristalino. Não se observou impurezas significativas por ^1H NMR. O filtrado foi concentrado até 20,8 g de um óleo castanho. A análise do óleo mostrou a presença de mais 6,4 g (13%) do produto desejado. Assim, o rendimento global da reacção foi de 74%.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,25 (s, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,00 (t, 1H), 4,61 (dd, 1H), 4,21 (q, 2H), 2,95 (dd, 1H), 2,45 (dd, 1H), 1,25 (t, 3H).

EXEMPLO 2

Preparação de 5-oxo-2-fenil-3-pirazolidino-carboxilato de etilo (alternativamente designado 1-fenil-3-pirazolidinona-5-carboxilato de etilo) utilizando fumarato de dietilo

A um balão de 500 mL com quatro tubuladuras equipado com um agitador mecânico, termómetro, ampola de adição, condensador de refluxo e entrada de azoto adicionou-se 150 mL de etanol absoluto, 15,0 g (0,212 mol) de etóxido de sódio a 96%% em etanol e 20,0 mL (0,203 mol) de fenil-hidrazina. A mistura cor de laranja foi tratada gota a gota com 40,0 mL (0,247 mol) de fumarato de dietilo durante um período de 75 minutos. A temperatura da massa reaccional aumentou de 28 para um máximo de 37°C durante adição e a temperatura final foi de 3°C. A solução cor de laranja um tanto turva foi mantida em condições ambientais durante 135 minutos. A mistura reaccional então vertida numa ampola de separação contendo 15,0 mL (0,262 mol) de ácido acético glacial e 700 mL de água. A mistura foi extraída com 150 mL de diclorometano. O extracto foi seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e depois concentrado num evaporador rotativo. O óleo resultante amarelo acastanhado (41,3 g) foi diluído com 100 mL de éter. Foram

adicionados vários cristais de nucleação. A mistura foi mantida durante 30 minutos em condições ambientais. Foi depois arrefecida a cerca de 0°C. O produto foi isolado por filtração, lavado com 2 x 10 mL de éter frio e depois seco ao ar no filtro durante cerca de 15 minutos. O produto consistia em 9,5 g (20%) de um pó branco, altamente cristalino. Não se observou impurezas significativas por ^1H NMR. O filtrado foi concentrado até 31 g de um óleo castanho. A análise do óleo mostrou a presença de mais 7,8 g (16%) do produto desejado. Assim, a selectividade global da reacção foi de 36%.

EXEMPLO 3

Preparação de 5-oxo-2-(2-piridinil-3-pirazolidi-
nocarboxilato de etilo (alternativamente designado 1-(2-
piridinil)-3-pirazolidinona-5-carboxilato de etilo)

A um balão de 200 mL com quatro tubuladuras equipado com um agitador mecânico, termómetro, ampola de adição, condensador de refluxo e entrada de azoto adicionou-se 18 mL de etanol absoluto, 18,0 mL (0,0482 mol) de etóxido de sódio a 21% em etanol e 5,00 g (0,0458 mol) de 2-hidrazinopiridina. A solução foi aquecida a 34°C. Foi então tratada gota a gota com 9,0 mL (0,056 mol) de maleato de dietilo durante um período de 20 minutos. A temperatura da massa reaccional aumentou para um máximo de 48°C durante a adição. A solução cor de laranja resultante foi mantida em condições ambientais durante 85 minutos. Foi depois

vertida numa ampola de separação contendo 4,0 mL (0,070 mol) de ácido acético glacial e 300 mL de água. A mistura foi extraída com 2 x 50 mL de diclorometano. O extracto foi seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e depois concentrado num evaporador rotativo. O óleo cor de laranja resultante (10,7 g) foi submetido a cromatografia "flash" numa coluna de 200 g de gel de sílica utilizando 4% de metanol em clorofórmio como eluente (fracções de 50 mL). As fracções 9-12 foram evaporadas num evaporador rotativo para dar 3,00 g de um óleo cor de laranja que continha 77% do produto desejado, 15% de clorofórmio e 8% de 2 etoxibutanodioato de dietilo. As fracções 13-17 foram concentradas para dar 4,75 g de um óleo cor de laranja amarelado que continha 94% do produto desejado e 6% de clorofórmio. As fracções 18-21 foram concentradas para dar 1,51 g de um óleo verde azeitona que continha 80% do produto desejado e 20% de clorofórmio. O rendimento global do produto desejado foi de 8,0 g (74%).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,68 (br, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,70 (t, 1H), 6,90 (m, 2H), 5,33 (dd, 1H), 4,17 (q, 2H), 3,05 (dd, 1H), 2,48 (dd, 1H), 1,21 (t, 3H).

EXEMPLO 4

Preparação de 2-(2-clorofenil)-5-oxo-3-pirazolidinocarboxilato de etilo (alternativamente designado 1-(2-clorofenil)-3-pirazolidinona-5-carboxilato de etilo)

A um balão de 250 mL com quatro tubuladuras equipado com um agitador mecânico, termómetro, funil de

adição, condensador de refluxo e entrada de azoto adicionou-se 40 mL de etanol absoluto, 40,0 mL (0,107 mol) de etóxido de sódio a 21% em etanol e 14,5 g (0,102 mol) de (2-clorofenil)-hidrazina. A solução púrpura foi aquecida a 35°C. Foi depois tratada gota a gota com 19,0 mL (0,117 mol) de maleato de dietilo durante um período de cerca de 23 minutos. Utilizou-se um banho de água/gelo intermitentemente ao longo da adição para moderar a temperatura da reacção entre 35-40°C. A mistura reaccional foi mantida a esta temperatura durante 30 minutos. Foi então adicionada a uma ampola de separação contendo 10,0 mL (0,175 mol) de ácido acético glacial e 400 mL de água. A mistura foi extraída com 2 x 100 mL de diclorometano. O extracto foi seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e depois concentrou-se num evaporador rotativo. O óleo castanho escuro resultante (31,0 g) cristalizou quando em repouso. O material foi suspenso em 100 mL de éter e a suspensão foi agitada durante cerca de 1 hora. O produto foi isolado por filtração, lavado com 50 mL de éter e depois seco de um dia para o outro à temperatura ambiente em vácuo. O produto consistia em 12,5 g (46%) de um pó cristalino. Não se observou impurezas significativas por ^1H NMR. O filtrado foi concentrado até 16,3 g de um óleo castanho. A análise do óleo mostrou a presença de mais 6,7 g (25%) do produto desejado. Assim, a selectividade global da reacção foi de 71%.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,14 (s, 1H), 7,47 (6, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,14 (t, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,19 (q, 2H), 3,07 (dd, 1H), 2,29 (d, 1H), 1,22 (t, 3H).

EXEMPLO 5

Preparação de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidinocarboxilato de etilo (alternativamente designado 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-pirazolidinona-5-carboxilato de etilo)

A um balão de 2 L com quatro tubuladuras equipado com um agitador mecânico, termómetro, ampola de adição, condensador de refluxo e entrada de azoto adicionou-se 250 mL de etanol absoluto e 190 mL (0.504 mol) de etóxido de sódio a 21% em etanol. A mistura foi aquecida a refluxo a cerca de 83°C. Foi então tratada com 68,0 g (0,474 mol) de hidrazona de 3-cloro-2(1*H*)-piridinona (alternativamente designada 3-cloro-2-hidrazinopiridina). A mistura foi reaquecida a refluxo durante um período de 5 minutos. A suspensão amarela foi então tratada gota a gota com 88,0 mL (0,544 mol) de maleato de dietilo durante um período de 5 minutos. A velocidade de refluxo aumentou acentuadamente durante a adição. No final da adição todo o material de partida se tinha dissolvido. A solução laranja avermelhada resultante foi mantida a refluxo durante 10 minutos. Depois de ser arrefecida a 65°C, a mistura reaccional foi tratada com 50,0 mL (0,873 mol) de ácido acético glacial. Formou-se um precipitado. A mistura foi diluída com 650 mL de água, com o que o precipitado se dissolveu. A solução cor de laranja foi arrefecida num banho de gelo. O produto começou a precipitar a 28°C. A suspensão foi mantida a cerca de 2°C durante 2 horas. O produto foi isolado por filtração,

lavado com 3 x 50 mL de etanol aquoso a 40 e depois seco ao ar no filtro durante cerca de 1 hora. O produto consistia em 70,3 g (55%) de um pó cor de laranja claro, altamente cristalino. Não foram observadas impurezas significativas ^1H NMR.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,18 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,20 (q, 2H), 2,91 (dd, 1H), 2,35 (d, 1H), 1,22 (t, 3H).

EXEMPLO 6

Preparação de 3-cloro-4,5-di-hidro-1-fenil-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo (alternativamente designado 1-fenil-3-cloro-2-pirazolino-5-carboxilato de etilo)

EXEMPLO 6A

Utilizando oxicloreto de fósforo em acetonitrilo na ausência de base

Para um balão de 500 mL com quatro tubuladuras equipado com agitador mecânico, termómetro, ampola de adição, condensador de refluxo e entrada de azoto adicionou-se 150 mL de acetonitrilo, 25,0 g (0,107 mol) de acetato de 5-oxo-2-fenil-3-pirazolidinocarboxilato de etilo e 11,0 mL (0,118 mol) de oxicloreto de fósforo. A solução amarela clara foi aquecida a 78-80°C durante um período de 45 minutos. Depois de ser arrefecida a 54°C, a mistura azul esverdeado forte resultante foi tratada gota a gota com uma

solução de 25,0 g (0,298 mol) de bicarbonato de sódio em 250 mL de água. Um óleo cor de laranja separou-se durante a adição de 15 minutos. Depois de ser agitada durante cerca de 5 minutos, o pH da mistura era de cerca de 1. Adicionou-se mais 10,0 g (0,119 mol) de bicarbonato de sódio como um sólido ao longo de um período de cerca de 3 minutos, resultando num pH final de cerca de 6. A mistura foi diluída com 400 mL de água, após o que o óleo cor de laranja cristalizou. A massa cristalina foi desagregada com uma espátula. O produto foi isolado por filtração, lavado com 4 x 100 mL de água e depois seco ao ar no filtro durante cerca de 2 horas. O produto consistia em 24,5 g (91%) de um pó fofo, cristalino, amarelo claro. Não foram observadas impurezas significativas por ^1H NMR.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,74 (t, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,83 (t, 1H), 5,02 (dd, 1H), 4,14 (q, 2H), 3,68 (dd, 1H), 3,34 (d, 1H), 1,16 (t, 3H).

EXEMPLO 6B

Utilizando oxicloreto de fósforo em clorofórmio na ausência de uma base

A um balão de 100 mL com duas tubuladuras equipado com agitador magnético, termómetro, condensador de refluxo e entrada de azoto adicionou-se 50 mL de clorofórmio, 5,00 g (0,0213 mol) de 5-oxo-2-fenil-3-pirazolidinocarboxilato de etilo, 2,10 mL (0,0225 mol) de oxicloreto de fósforo e 2 gotas de *N,N*-dimetilformamida. A solução

vermelha alaranjada foi aquecida a refluxo a 64°C durante um período de 60 minutos. A mistura resultante, um líquido amarelo acastanhado e sólidos gomosos verdes escuros, foi mantida a refluxo durante 140 minutos. Foi depois diluída com 100 mL de diclorometano e transferida para uma ampola de separação. A solução foi lavada duas vezes com 50 mL de bicarbonato de sódio aquoso a 6%. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e depois concentrada num evaporador rotativo. O produto em bruto consistia em 1,50 g de um óleo cor de laranja que cristalizou em repouso. A análise do produto em bruto por ^1H NMR mostrou ser cerca de 65% do produto desejado e 35% de material de partida. O rendimento do produto desejado foi, portanto, cerca de 18%.

EXEMPLO 6C

Utilizando oxiclureto de fósforo em clorofórmio em presença de trietilamina

A um balão de 100 mL com duas tubuladuras equipado com agitador magnético, termómetro, condensador de refluxo e entrada de azoto adicionou-se 20 mL de clorofórmio, 2,00 g (0,00854 mol) de 5-oxo-2-fenil-3-pirazolidinocarboxilato de etilo, 1,30 mL (0,00933 mol) de trietilamina, 2 gotas de *N,N*-dimetilformamida e 0,0850 mL (0,00912 mol) de oxiclureto de fósforo. Ocorreu uma reacção imediata e vigorosa quando se adicionou o oxiclureto de fósforo. A mistura foi aquecida a refluxo a 64°C durante 25

minutos. A solução amarela resultante foi diluída com 50 mL de água e depois tratada com 3,0 g (0,036 mol) de bicarbonato de sódio sólido. A mistura bifásica foi agitada durante 50 minutos em condições ambientais. Foi depois transferida para uma ampola de separação e diluída com 100 mL de diclorometano. A camada orgânica foi separada e depois lavada sucessivamente com 50 mL de ácido clorídrico aquoso a 5,5% e 50 mL de carbonato de sódio aquoso a 3,8%. A camada orgânica lavada foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e depois concentrada num evaporador rotativo. O produto em bruto consistia em 1,90 g de um óleo amarelo, que cristalizou em repouso. A análise do produto impuro por ^1H NMR mostrou ser de cerca de 94% do produto desejado, 2% de material de partida e 2% de uma impureza não identificada. O rendimento do produto desejado foi, portanto, cerca de 83%.

EXEMPLO 7

Preparação de 3-cloro-4,5-di-hidro-1-(2-piridinil)-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo (alternativamente designado 1-(2-piridinil)-3-cloro-2-pirazolino-5-carboxilato de etilo)

A um balão de 250 mL com quatro tubuladuras equipado com agitador mecânico, termómetro, condensador de refluxo e entrada de azoto adicionou-se 50 mL de acetonitrilo, 4,70 g (0,0188 mol) de 5-oxo-2-(2-piridinil)

-3-pirazolidinocarboxilato e 2,00 mL (0,0215 mol) de oxicloreto de fósforo. A mistura auto-aqueceu de 22 a 33°C. Depois de ter sido mantida durante 60 minutos em condições ambientais, foi retirada uma amostra. A análise por ^1H NMR mostrou uma conversão de 70% do material de partida no produto desejado. A mistura foi aquecida a refluxo a 85°C durante 80 minutos. Retirou-se a manta de aquecimento. A solução amarela alaranjada resultante foi diluída com 50 mL de água. Foi depois tratada gota a gota com 3,9 g (0,049 mol) de soda cáustica aquosa a 50%, resultando num pH de cerca de 7,5. Depois de ter sido agitada durante 20 minutos, o pH da mistura foi baixado para cerca de 3. Adicionou-se mais 3,0 g (0,038 mol) de soda cáustica aquosa a 50%, com o que o pH aumentou para cerca de 9. Adicionou-se uma pequena quantidade de ácido clorídrico concentrado para ajustar o pH para cerca de 7,5. A mistura neutralizada foi transferida para uma ampola de separação contendo 300 mL de água e 100 mL de diclorometano. A camada orgânica foi separada, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e depois concentrada num evaporador rotativo. O produto consistia em 4,10 g (84%) de um óleo amarelo pálido, que cristalizou em repouso. As únicas impurezas significativas observadas por ^1H NMR foram 1,0% de material de partida e 0,6% de acetonitrilo.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,18 (d, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,65 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 1,14 (t, 3H).

EXEMPLO 8

Preparação de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil-4,5-di-hidro-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo (alternativamente designado 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-cloro-2-pirazolino-5-carboxilato de etilo)

A um balão de 2 L com quatro tubuladuras equipado com agitador mecânico, termómetro, condensador de refluxo e entrada de azoto adicionou-se 1000 mL de acetonitrilo, 91,0 g (0,337 mol) de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidinocarboxilato de etilo e 35,0 mL (0,375 mol) de oxicloreto de fósforo. Por adição do oxicloreto de fósforo, a mistura auto-aqueceu de 22 a 25°C e formou-se um precipitado. A suspensão amarela clara foi aquecida a refluxo a 83°C durante um período de 35 minutos, com o que o precipitado se dissolveu. A solução cor de laranja resultante foi mantida a refluxo durante 45 minutos, com o que se tornou preta esverdeada. O condensador de refluxo foi substituído por uma cabeça de destilação e removeu-se 650 mL de solvente por destilação. A um segundo balão de 2 L com quatro tubuladuras equipado com agitador mecânico adicionou-se 130 g (1,55 mol) de bicarbonato de sódio e 400 mL de água. A mistura reaccional concentrada foi adicionada à suspensão de bicarbonato de sódio ao longo de um período de 15 minutos. A mistura bifásica resultante foi agitada vigorosamente durante 20 minutos, altura em que a evolução de gás tinha cessado. A mistura foi diluída com 250 mL de diclorometano e depois foi agitada durante 50 minutos. A mistura foi tratada com 11 g de terra de diatomáceas Celite

545® e depois foi filtrada para remover uma substância negra tipo alcatrão que inibiu a separação de fases. Uma vez que o filtrado foi lento a separar-se em fases distintas, foi diluído com 200 mL de diclorometano e 200 mL de água e tratado com mais 15 g de Celite 545®. A mistura foi filtrada e o filtrado foi transferido para uma ampola de separação. A camada orgânica verde escura, mais densa foi separada. Uma camada de emulsão de 50 mL foi novamente filtrada e depois adicionada à camada orgânica. A solução orgânica (800 mL) foi tratada com 30 g de sulfato de magnésio e 12 g de gel de sílica e a suspensão foi agitada magneticamente durante 30 minutos. A suspensão foi filtrada para remover o sulfato de magnésio e o gel de sílica, que se tinha tornado azul esverdeado escuro. O bolo de filtração foi lavado com 100 mL de diclorometano. O filtrado foi concentrado num evaporador rotativo. O produto consistia em 92,0 g (93%) de um óleo âmbar escuro. As únicas impurezas apreciáveis observadas por ^1H NMR eram de 1% de material de partida e 0,7% de acetonitrilo.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,12 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 5,25 (dd, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,58 (dd, 1H), 3,26 (dd, 1H), 1,15 (t, 3H).

EXEMPLO 9

Preparação de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-di-hidro-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo (alternativamente designado 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-bromo-2-pirazolino-5-carboxilato de etilo)

EXEMPLO 9AUtilizando oxibrometo de fósforo

A um balão de 1 L com quatro tubuladuras equipado com agitador mecânico, termómetro, condensador de refluxo e entrada de azoto adicionou-se 400 mL de acetonitrilo, 50,0 g (0,185 mol) de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidinocarboxilato de etilo e 34,0 g (0,119 mol) de oxibrometo de fósforo. A suspensão cor de laranja foi aquecida a refluxo a 83°C durante um período de 20 minutos. A solução cor de laranja turva resultante foi mantida a refluxo durante 75 minutos, altura em que se tinha formado um precipitado cristalino amarelo dourado denso. O condensador de refluxo foi substituído por uma cabeça de destilação e recolheu-se 300 mL de um destilado incolor, turvo. A um segundo balão de 1 L com quatro tubuladuras equipado com um agitador mecânico adicionou-se 45 g (0,54 mol) de bicarbonato de sódio e 200 mL de água. A mistura reaccional concentrada foi adicionada à suspensão de bicarbonato de sódio ao longo de um período de 5 minutos. A mistura bifásica resultante foi agitada vigorosamente durante 5 minutos, altura em que a evolução de gás tinha cessado. A mistura foi diluída com 200 mL de diclorometano e depois foi agitada durante 75 minutos. A mistura foi tratada com 5 g de Celite 545® e depois foi filtrada para remover uma substância castanha tipo alcatrão. O filtrado foi transferido para uma ampola de separação. A camada orgânica castanha (400 mL) foi separada e depois foi tratada com 15 g de sulfato de magnésio e 2,0 g de carvão activado Darco

G60. A suspensão resultante foi agitada magneticamente durante 15 minutos e depois filtrada para remover o sulfato de magnésio e o carvão. O filtrado verde foi tratado com 3 g de gel de sílica e agitado durante vários minutos. O gel de sílica azul esverdeado escuro foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado num evaporador rotativo. O produto consistia em 58,6 g (95%) de um óleo de cor âmbar clara, que cristalizou em repouso. A única impureza apreciável observada por ^1H NMR era 0,3% de acetonitrilo.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,12 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,60 (dd, 1H), 3,29 (dd, 1H), 1,15 (t, 3H).

EXEMPLO 9B

Utilizando pentabrometo de fósforo

A um balão de 1 L com quatro tubuladuras equipado com agitador mecânico, termómetro, condensador de refluxo e entrada de azoto adicionou-se 330 mL de acetonitrilo, 52,0 g (0,193 mol) de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidinocarboxilato de etilo e 41,0 g (0,0952 mol) de pentabrometo de fósforo. A suspensão cor de laranja foi aquecida a refluxo a 84°C durante um período de 20 minutos. A mistura vermelho-tijolo resultante foi mantida a refluxo durante 90 minutos, altura em que se tinha formado um precipitado cristalino denso. O condensador de refluxo foi substituído por uma cabeça de destilação e recolheu-se 220 mL de um destilado incolor, turvo. A um segundo balão de 1 L com quatro tubuladuras equipado com um agitador mecânico

adicionou-se 40 g (0,48 mol) de bicarbonato de sódio e 200 mL de água. A mistura reaccional concentrada foi adicionada à suspensão de bicarbonato de sódio ao longo de um período de 5 minutos. A mistura bifásica resultante foi agitada vigorosamente durante 10 minutos, altura em que a evolução de gás tinha cessado. A mistura foi diluída com 200 mL de diclorometano e depois foi agitada durante 10 minutos. A mistura foi tratada com 5 g de Celite 545® e depois foi filtrada para remover uma substância púrpura tipo alcatrão. O bolo de filtração foi lavado com 50 mL de diclorometano. O filtrado foi transferido para uma ampola de separação. A camada orgânica vermelho-púrpura (400 mL) foi separada e foi depois tratada com 15 g de sulfato de magnésio e 2,2 g de carvão activado Darco G60. A suspensão foi agitada magneticamente durante 40 minutos. A suspensão foi filtrada para remover o sulfato de magnésio e o carvão. O filtrado foi concentrado num evaporador rotativo. O produto consistia em 61,2 g (95%) de um óleo âmbar escuro, que cristalizou em repouso. A única impureza apreciável observada por ^1H NMR era 0,7% de acetonitrilo.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,12 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 5,20 (dd, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,60 (dd, 1H), 3,29 (dd, 1H), 1,15 (t, 3H).

EXEMPLO 10

Preparação de 3-cloro-1-fenil-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo (alternativamente designado 1-fenil-3-cloropirazole-5-carboxilato de etilo)

EXEMPLO 10AUtilizando peróxido de hidrogénio

A um balão de 100 mL com duas tubuladuras equipado com agitador magnético, termómetro, condensador de refluxo e entrada de azoto adicionou-se 1,50 g (0,00594 mol) de 3-cloro-4,5-di-hidro-1-fenil-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo e 15 mL de acetonitrilo. A mistura foi aquecida a 80°C. Depois foi tratada com 0,700 mL (0,00685 mol) de peróxido de hidrogénio aquoso a 30%. A mistura foi mantida a 78-80°C durante 5 horas. A massa reaccional foi então adicionada a 70 mL de água. O produto precipitado foi isolado por filtração e depois lavado com 15 mL de água. O bolo húmido foi dissolvido em 100 mL de diclorometano. A solução foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e depois concentrada num evaporador rotativo. O produto consistia em 1,24 g (cerca de 79%) de um óleo cor de laranja, que cristalizou em repouso. O produto era cerca de 95% puro com base em ^1H NMR.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,50 (s, 5H), 7,20 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 4,18 (q, 2H), 1,14 (t, 3H).

EXEMPLO 10BUtilizando dióxido de manganês

A um balão de 100 mL com duas tubuladuras equipado com agitador magnético, termómetro, condensador de

refluxo e entrada de azoto adicionou-se 3,00 g (0,0119 mol) de 3-cloro-4,5-di-hidro-1-fenil-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo, 25 mL de clorofórmio e 2,50 g (0,0245 mol) de dióxido de manganês activado. A mistura foi aquecida a refluxo a 62°C durante um período de 1 hora. A análise de uma amostra da massa reaccional por ^1H NMR mostrou cerca de 6% de conversão do material de partida principalmente no 1-fenil-3-cloropirazole-5-carboxilato de etilo desejado. A mistura foi mantida durante mais 5 horas a refluxo. A análise de uma segunda amostra mostrou uma conversão de cerca de 9%.

EXEMPLO 10C

Utilizando hipoclorito de sódio

A um balão de 100 mL com duas tubuladuras equipado com agitador magnético, termómetro, condensador de refluxo e entrada de azoto adicionou-se 1,00 g (0,00396 mol) de 3-cloro-4,5-di-hidro-1-fenil-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo, 10 mL de acetonitrilo, 0,55 g (0,0040 mol) de mono-hidrato de di-hidrogenofosfato fosfato de sódio e 5,65 g (0,00398 mol) de hipoclorito de sódio aquoso a 5,25%. A solução cor de laranja foi mantida em condições ambientais durante 85 minutos. A análise de uma amostra da massa reaccional por ^1H NMR mostrou uma conversão de cerca de 71% do material de partida em dois produtos principais. A solução foi aquecida a 60°C durante 60 minutos. A análise de uma segunda amostra não mostrou nenhum aumento de

conversão em relação à primeira amostra. A mistura reaccional foi tratada com mais 3,00 g (0,00211 mol) de hipoclorito de sódio aquoso a 5,25%. Depois de ter sido mantida durante 60 minutos a 60°C, a massa reaccional foi adicionada a 100 mL de água. A mistura foi extraída com 100 mL de diclorometano. O extracto foi separado, seco sobre sulfato de magnésio, filtrado e depois concentrado num evaporador rotativo. O produto em bruto consistia em 0,92 g de um óleo vermelho-alaranjado. O ^1H NMR mostrou que o produto em bruto consistia principalmente em 3-cloro-1-(4-clorofenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo (alternativamente designado 1-(4-clorofenil)-3-cloro-2-pirazolino-5-carboxilato de etilo) e 3-cloro-1-(2-clorofenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo (alternativamente designado 1-(2-clorofenil)-3-cloro-2-pirazolino-5-carboxilato de etilo) numa proporção de 2:1. O isómero pode ser separado por cromatografia em gel de sílica utilizando 10% de acetato de etilo em hexanos como eluente.

^1H NMR para 3-cloro-1-(4-clorofenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,28 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 5,08 (dd, 1H), 4,14 (q, 2H), 3,71 (dd, 1H), 3,37 (dd, 1H), 1,16 (t, 3H). ^1H NMR para 3-cloro-1-(2-clorofenil)-4,5-di-hidro-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,41 (d, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 5,22 (dd, 1H), 3,90 (q, 2H), 3,68 (dd, 1H), 3,38 (dd, 1H), 0,91 (t, 3H).

EXEMPLO 11Preparação de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo (alternativamente designado 3-cloro-2-piridinil)-3-cloropirazole-5-carboxilato de etilo)

A um balão de 2 L com quatro tubuladuras equipado com agitador mecânico, termómetro, condensador de refluxo e entrada de azoto adicionou-se 99,5 g (0,328 mol) de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-di-hidro-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo com pureza de 95%, 1000 mL de acetonitrilo e 35,0 mL (0,661 mol) de ácido sulfúrico a 98%. A mistura auto-aqueceu de 22 até 35°C por adição do ácido sulfúrico. Depois de ser agitada durante vários minutos, a mistura foi tratada com 140 g (0,518 mol) de persulfato de potássio. A suspensão foi aquecida a refluxo a 84°C durante 4,5 horas. A suspensão cor de laranja resultante foi filtrada enquanto ainda quente (50-65°C) para remover um precipitado branco, fino. O bolo de filtração foi lavado com 50 mL de acetonitrilo. O filtrado foi concentrado até cerca de 500 mL num evaporador rotativo. A um segundo balão de 2 L com quatro tubuladuras equipado com um agitador mecânico adicionou-se 1250 mL de água. A massa reaccional concentrada foi adicionada à água durante um período de cerca de 5 minutos. O produto foi isolado por filtração, lavado com 3 x 125 mL de acetonitrilo aquoso a 25%, lavado uma vez com 100 mL de água e depois seco de um dia para o outro em vácuo à

temperatura ambiente. O produto consistia em 79,3 g (82%) de um pó cristalino cor de laranja. As únicas impurezas apreciáveis observadas por ^1H NMR eram cerca de 1,9% de água e 0,6% de acetonitrilo.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,59 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,16 (q, 2H), 1,09 (t, 3H).

EXEMPLO 12

Preparação de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo (alternativamente designado 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-bromopirazole-5-carboxilato de etilo)

A um balão de 1 L com quatro tubuladuras equipado com agitador mecânico, termómetro, condensador de refluxo e entrada de azoto adicionou-se 40,2 g (0,121 mol) de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-di-hidro-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo, 300 mL de acetonitrilo e 13,0 mL (0,245 mol) de ácido sulfúrico a 98%. A mistura auto-aqueceu de 22 a 36°C por do ácido sulfúrico. Após ser agitada durante vários minutos, a mistura foi tratada com 48,0 g (0,178 mol) de persulfato de potássio. A suspensão foi aquecida a refluxo a 84°C durante 2 horas. A suspensão cor de laranja resultante foi filtrada enquanto ainda quente (50-65°C) para remover um precipitado branco. O bolo de filtração foi lavado com 2 x 50 mL de acetonitrilo. O filtrado foi concentrado até cerca de 200 mL num evaporador rotativo. A um segundo balão de 1 L com quatro tubuladuras

equipado com um agitador mecânico adicionou-se 400 mL de água. A massa reaccional concentrada foi adicionada à água durante um período de cerca de 5 minutos. O produto foi isolado por filtração, lavado com 100 mL de acetonitrilo aquoso a 20%, lavado com 75 mL de água e depois seco ao ar no filtro durante 1 hora. O produto consistia em 36,6 g (90%) de um pó cristalino cor de laranja. As únicas impurezas apreciáveis observadas por ^1H NMR eram cerca de 1% de um desconhecido e 0,5% de acetonitrilo.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,59 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,16 (q, 2H), 1,09 (t, 3H).

EXEMPLO 13

Preparação de ácido 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil-1-pirazole-5-carboxílico (alternativamente designado ácido 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-cloropirazole-5-carboxílico)

A um balão de 1 L com quatro tubuladuras equipado com agitador mecânico, termómetro e entrada de azoto adicionou-se 79,3 g (0,270 mol) de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo a 97,5%, 260 mL de metanol, 140 mL de água e 13,0 g (0,325 mol) de pastilhas de hidróxido de sódio. A mistura auto-aqueceu de 22 a 35°C e o material de partida começou a dissolver-se por adição de hidróxido de sódio. Depois de ser agitada durante 45 minutos em condições ambientais, todo o material de partida se tinha dissolvido. A solução cor de laranja

acastanhada escura resultante foi concentrada até cerca de 250 mL num evaporador rotativo. A mistura reaccional concentrada foi então diluída com 400 mL de água. A solução aquosa foi extraída com 200 mL de éter. A camada aquosa foi transferida para um balão de Erlenmeyer de 1 L equipado com um agitador magnético. A solução foi então tratada gota a gota com 36,0 g (0,355 mol) de ácido clorídrico concentrado ao longo de um período de cerca de 10 minutos. O produto foi isolado por filtração, ressuspenso com 2 x 200 mL de água, lavado uma vez com 100 mL de água e depois seco ao ar no filtro durante 1,5 horas. O produto consistia em 58,1 g (83%) de um pó castanho claro cristalino. Cerca de 0,7% de éter era a única impureza apreciável observada por ^1H NMR.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13,95 (br s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,20 (s, 1H).

EXEMPLO 14

Preparação de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazole-5-carboxílico (alternativamente designado ácido 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-bromopirazole-5-carboxílico)

A um balão de 300 mL com quatro tubuladuras equipado com agitador mecânico, termómetro e entrada de azoto adicionou-se 25,0 g (0,0756 mol) de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo 98,5% puro, 75 mL de metanol, 50 mL de água e 3,30 g (0,0825 mol) de pastilhas de hidróxido de sódio. A mistura auto-aqueceu

de 29 a 34°C e o material de partida começou a dissolver-se por adição do hidróxido de sódio. Depois de ser agitada durante 90 minutos em condições ambientais, todo o material de partida se tinha dissolvido. A solução cor de laranja escura resultante foi concentrada até cerca de 90 mL num evaporador rotativo. A mistura reaccional concentrada foi então diluída com 160 mL de água. A solução aquosa foi extraída com 100 mL de éter. A camada aquosa foi transferida para um balão de Erlenmeyer de 500 mL equipado com um agitador magnético. A solução foi então tratada gota a gota com 8,50 g (0,0839 mol) de ácido clorídrico concentrado ao longo de um período de cerca de 10 minutos. O produto foi isolado por filtração, ressuspenso com 2 x 40 mL de água, lavado uma vez com 25 mL de água e depois seco ao ar no filtro durante 2 horas. O produto consistia em 20,9 g (91%) de um pó castanho dourado cristalino. As únicas impurezas apreciáveis observadas por ^1H NMR eram cerca de 0,8% de um desconhecido e 0,7% de éter.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13,95 (br s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H).

EXEMPLO 15

Preparação de 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-di-hidro-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo a partir de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-di-hidro-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo utilizando brometo de hidrogénio

Fez-se passar brometo de hidrogénio através de

uma solução de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-di-hidro-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo (8,45 g, 29,3 mmol) em dibromometano (85 mL). Após 90 minutos o caudal de gás foi terminado e a mistura reaccional foi lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio (100 mL). A fase orgânica foi seca e evaporada a pressão reduzida para dar o produto em epígrafe como um óleo (9,7 g, 99% de rendimento), que cristalizou em repouso.

^1H NMR (CDCl_3) d 8,07 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 1,6, 7,8$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 4,7, 7,7$ Hz, 1H), 5,25 (X de ABX, 1H, $J = 9,3, 11,9$ Hz), 4,18 (q, 2H), 3,44 (1/2 de AB no padrão ABX, $J = 11,7, 17,3$ Hz, 1H), 3,24 (1/2 de AB no padrão ABX, $J = 9,3, 17,3$ Hz, 1H), 1,19 (t, 3H).

O Exemplo 16 seguinte ilustra a preparação de 1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-di-hidro-3-[[4-metilfenil)-sulfonil]oxi]-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo, que pode ser utilizado para preparar 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-di-hidro-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo por procedimentos semelhantes aos descritos no Exemplo 15.

EXEMPLO 16

Preparação de 1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-di-hidro-3-[[4-metilfenil)sulfonil]oxi]-1H-pirazole-5-carboxilato de etilo

Adicionou-se trietilamina (3,75 g, 37,1 mmol)

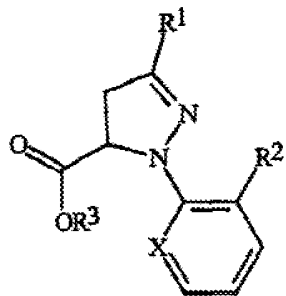
gota a gota a uma mistura de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidinocarboxilato de etilo (10,0 g, 37,1 mmol) e cloreto de p-toluenossulfonilo (7,07 g, 37,1 mmol) em diclorometano (100 mL) a 0°C. Adicionou-se mais porções de cloreto de p-toluenossulfonilo (0,35 g, 1,83 mmol) e trietilamina (0,19 g, 1,88 mmol). A mistura reaccional foi então deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada de um dia para o outro. A mistura foi então diluída com diclorometano (200 mL) e lavada com água (3 x 70 mL). A fase orgânica foi seca e evaporada para dar o produto em epígrafe como um óleo (13,7 g, 87% de rendimento), que lentamente formou cristais. O produto recristalizado de acetato de etilo/hexanos fundiu a 99,5-1005°C.

IV (Nujol): 1740, 1638, 1576, 1446, 1343, 1296, 1228, 1191, 1178, 1084, 1027, 948, 969, 868, 845 cm⁻¹.

¹H RMN (CDCl₃) δ 8,01 (dd, J = 1,4, 4,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79 (dd, J = 4,6, 7,7 Hz, 1H), 5,72 (X de ABX, J = 9, 11,8 Hz, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,33 (1/2 de AB no padrão ABX, J = 17,5, 11,8 Hz, 1H), 3,12 (1/2 de AB no padrão ABX, J = 17,3, 9 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,19 (t, 3H).

Pelos procedimentos aqui descritos juntamente com processos conhecidos na técnica, podem ser preparados os compostos seguintes das Tabelas 1 a 3. Nas Tabelas são utilizadas as seguintes abreviaturas: *t* é terciário, *s* é secundário, *n* é normal, *i* é iso, Me é metilo, Et é etilo, Pr é propilo, *i*-Pr é isopropilo e *t*-Bu é butilo terciário.

TABELA 1



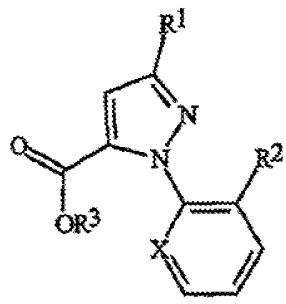
R¹ é Cl

<u>X é N</u>				<u>X é CH</u>				<u>X é CCl</u>				<u>X é CBr</u>			
<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr
Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr
Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu
Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

R¹ é Br

<u>X é N</u>				<u>X é CH</u>				<u>X é CCl</u>				<u>X é CBr</u>			
<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr
Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr
Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu
Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

TABELA 2



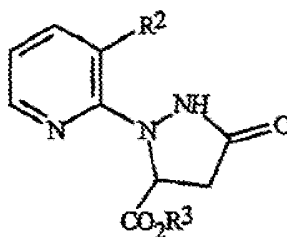
R¹ é Cl

<u>X é N</u>				<u>X é CH</u>				<u>X é CCl</u>				<u>X é CBr</u>			
<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr
Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr
Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu
Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

R¹ é Br

<u>X é N</u>				<u>X é CH</u>				<u>X é CCl</u>				<u>X é CBr</u>			
<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>
Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H	Cl	H	Br	H
Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me	Cl	Me	Br	Me
Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et	Cl	Et	Br	Et
Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>n</i> -Pr	Br	<i>n</i> -Pr
Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Pr
Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>n</i> -Bu	Br	<i>n</i> -Bu
Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

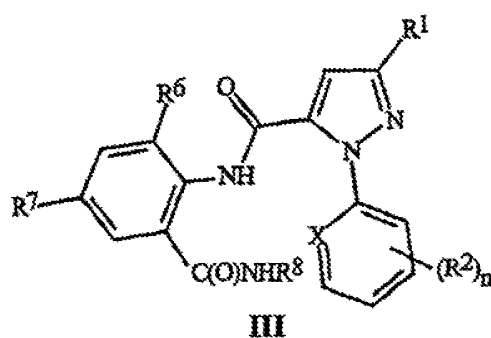
TABELA 3



$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$	$\underline{R^2}$	$\underline{R^3}$
Cl	H	Cl	<i>n</i> -Pr	Cl	<i>i</i> -Bu	Br	H	Br	<i>n</i> -Pr	Br	<i>i</i> -Bu
Cl	Me	Cl	<i>i</i> -Pr	Cl	<i>s</i> -Bu	Br	Me	Br	<i>i</i> -Pr	Br	<i>s</i> -Bu
Cl	Et	Cl	<i>n</i> -Bu	Cl	<i>t</i> -Bu	Br	Et	Br	<i>n</i> -Bu	Br	<i>t</i> -Bu

Utilidade

Os compostos de Fórmulas **I**, **II** e **4** são úteis como intermediários sintéticos para a preparação de um composto de Fórmula **III**



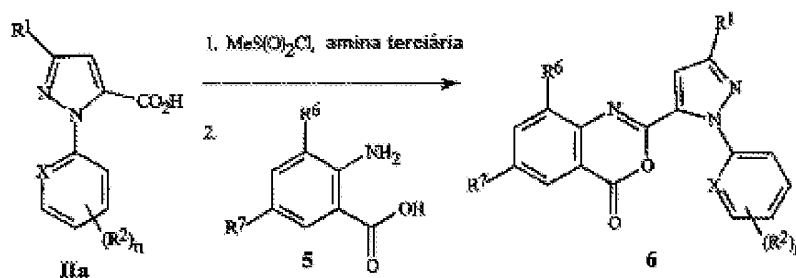
em que X, R^1 , R^2 e n são definidos como anteriormente; R^6 é CH_3 , Cl ou Br; R^7 é F, Cl, Br, I ou CF_3 ; e R^8 é C_1 - C_4 alquilo.

Os compostos de Fórmula **III** são úteis como insecticidas.

Os compostos de Fórmula **III** podem ser preparados a partir de compostos de Fórmula **II** (e por sua vez a partir de compostos de Fórmula **4** e **I**) pelos processos descritos nos Esquemas 5-7.

O acoplamento de um ácido pirazolecarboxílico de Fórmula **IIa** (um composto de Fórmula **II** em que R^3 é H) com um ácido antranílico de Fórmula **5** dá a benzoxazinona de Fórmula **6**. No Esquema 5, uma benzoxazinona de Fórmula **6** é preparada directamente por adição sequencial de cloreto de metanossulfonilo na presença de uma amina terciária como trietilamina ou piridina a um ácido pirazolecarboxílico de Fórmula **IIa**, seguida pela adição de um ácido antranílico de Fórmula **5**, seguida por uma segunda adição de amina terciária e de cloreto de metanossulfonilo. Este procedimento geralmente dá bons rendimentos da benzoxazinona.

Esquema 5

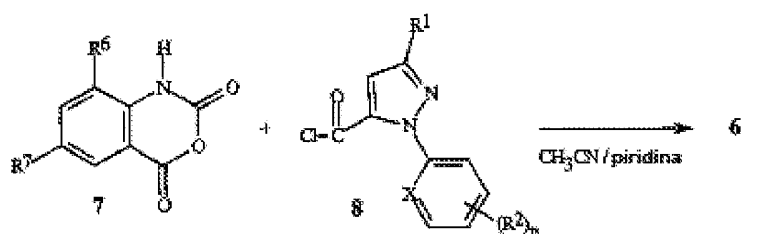


3. amina terciária

4. $MeS(O)_2Cl$

O Esquema 6 ilustra uma preparação alternativa de benzoxazinonas de Fórmula 6 que envolve o acoplamento de um cloreto de ácido pirazole de Fórmula 8 com um anidrido isatóico de Fórmula 7 para dar a benzoxazinona de Fórmula 6 directamente.

Esquema 6

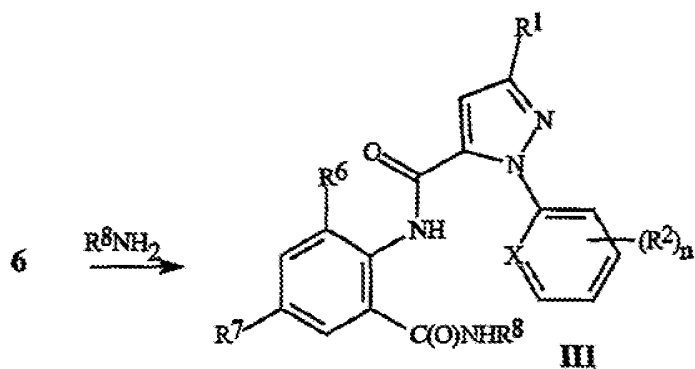


Solventes como piridina ou piridina/acetonitrilo são adequados para esta reacção. Os cloretos de ácido de Fórmula 8 estão disponíveis a partir dos correspondentes ácidos de Fórmula **IIa** por procedimentos conhecidos como a cloração com cloreto de tionilo ou cloreto de oxalilo.

Os compostos de Fórmula **III** podem ser preparados pela reacção de benzoxazinonas de Fórmula 6 com C_1 - C_4 alquil amins como indicado no Esquema 7. A reacção pode ser realizada sem solvente ou numa variedade de solventes adequados incluindo tetra-hidrofurano, éter dietílico, diclorometano ou clorofórmio com temperaturas óptimas que variam desde a temperatura ambiente até à temperatura de refluxo do solvente. A reacção geral de benzoxazinonas com amins para dar antranilamidas está bem documentada na

literatura química. Para um artigo de revisão da química de benzoxazinonas ver Jakobsen *et al.*, *Biorganic and Medicinal Chemistry* 2000, 8, 2095-2103 e referências aí citadas. Ver também Coppola, *J. Heterocyclic Chemistry* 1999, 36, 563-588.

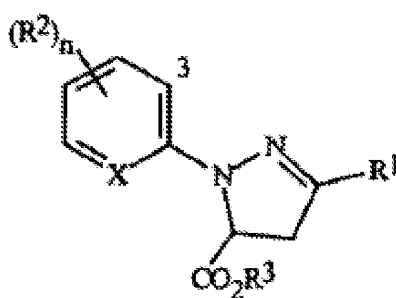
Esquema 7



Lisboa, 10 de outubro de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de Fórmula I

**I**

em que

R^1 é halogéneo;

cada R^2 é independentemente C_1 - C_4 alquilo, C_2 - C_4 alcenilo, C_2 - C_4 alcinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_4 halogenoalquilo, C_2 - C_4 halogenoalcenilo, C_2 - C_4 halogenoalcinilo, C_3 - C_6 halogenocicloalquilo, halogéneo, CN, NO_2 , C_1 - C_4 alcoxi, C_1 - C_4 halogenoalcoxi, C_1 - C_4 alquiltio, C_1 - C_4 alquilsulfinilo, C_1 - C_4 alquilsulfonilo, C_1 - C_4 alquilamino, C_2 - C_8 dialquilamino, C_3 - C_6 cicloalquilamino, C_3 - C_6 (alquil)ciclo-alquilamino, C_2 - C_4 alquilcarbonilo, C_2 - C_6 alcoxicarbonilo, C_2 - C_6 alquilaminocarbonilo, C_3 - C_8 dialquilaminocarbonilo ou C_3 - C_6 trialquilsililo;

R^3 é H ou C_1 - C_4 alquilo;

X é N ou CR^4 ;

R^4 é H ou R^2 ; e

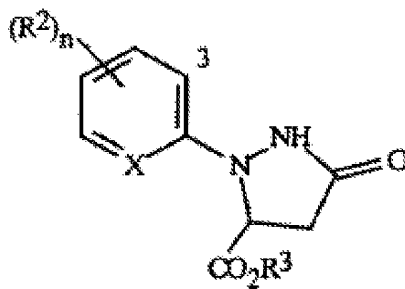
n é 0 a 3, desde que quando X é CH, então n é pelo menos 1.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que n é 1 a 3.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 em que R^1 é Cl ou Br; cada R^2 é independentemente Cl ou Br e um R^2 está na posição 3; e X é N.

4. Processo para a preparação de um composto de acordo com a reivindicação 1 compreendendo

(1) tratamento de um composto de Fórmula 4



4

em que R^3 é C₁-C₄ alquilo, com um agente halogenante para formar um composto de Fórmula I; e quando se prepara compostos de Fórmula I em que R^3 é H

(2) conversão do composto formado em (1) num composto em que R^3 é H.

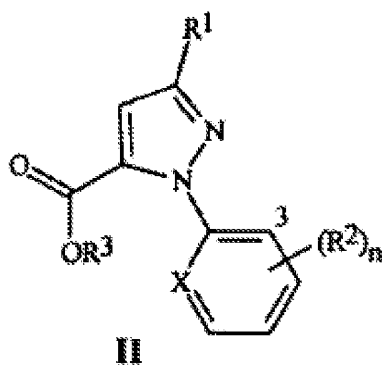
5. Processo de acordo com a reivindicação 4 em que n é 1 a 3.

6. Processo de acordo com a reivindicação 4 em que R^1 é Cl ou Br; cada R^2 é independentemente Cl ou Br e um de R^2 está na posição 3; R^3 é C_1 - C_4 alquilo; e X é N.

7. Processo de acordo com a reivindicação 6 em que o agente halogenante é um oxi-halogeneto de fósforo ou um penta-halogeneto de fósforo.

8. Processo de acordo com a reivindicação 7 em que o passo (1) é realizado na ausência de uma base utilizando acetonitrilo como o solvente.

9. Composto de Fórmula **II**



em que R^1 é halogéneo;

cada R^2 é independentemente C_1 - C_4 alquilo, C_2 - C_4 alcenilo, C_2 - C_4 alcinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_4 halogenoalquilo, C_2 - C_4 halogenoalcenilo, C_2 - C_4 halogenoalcinilo, C_3 - C_6 halogenocicloalquilo, halogéneo, CN, NO₂, C_1 - C_4 alcoxi, C_1 - C_4 halogenoalcoxi, C_1 - C_4 alquiltio, C_1 - C_4 alquilsulfinilo, C_1 - C_4 alquilsulfonilo, C_1 - C_4 alquilamino, C_2 - C_8 dialquilamino, C_3 -

C₆ cicloalquilamino, C₃-C₆ (alquil)ciclo-alquilamino, C₂-C₄ alquilcarbonilo, C₂-C₆ alcoxycarbonilo, C₂-C₆ alquilamino-carbonilo, C₃-C₈ dialquilaminocarbonilo ou C₃-C₆ trialkilsililo;

R³ é C₁-C₄ alquilo;

X é N; e

n é 0 a 3.

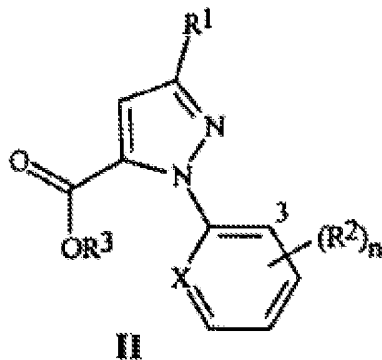
10. Composto de acordo com a reivindicação 9 em que n é 1 a 3.

11. Composto de acordo com a reivindicação 9 em que

R¹ é Cl ou Br; e

cada R² é independentemente Cl ou Br e um de R² está na posição 3.

12. Processo para a preparação de um composto de Fórmula **II**



em que R¹ é halogéneo;

cada R^2 é independentemente C_1-C_4 alquilo, C_2-C_4 alcenilo, C_2-C_4 alcinilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_1-C_4 halogenoalquilo, C_2-C_4 halogenoalcenilo, C_2-C_4 halogenoalcinilo, C_3-C_6 halogenocicloalquilo, halogéneo, CN, NO₂, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 halogenoalcoxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinilo, C_1-C_4 alquilsulfonilo, C_1-C_4 alquilamino, C_2-C_8 dialquilamino, C_3-C_6 cicloalquilamino, C_3-C_6 (alquil)ciclo-alquilamino, C_2-C_4 alquilcarbonilo, C_2-C_6 alcoxicarbonilo, C_2-C_6 alquilaminocarbonilo, C_3-C_8 dialquilaminocarbonilo ou C_3-C_6 trialquilsililo;

R^3 é H ou C_1-C_4 alquilo;

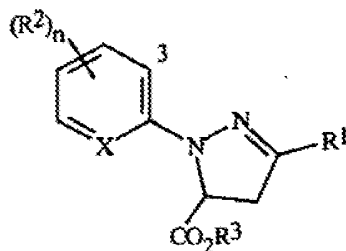
X é N ou CR⁴; e

R^4 é H ou R^2 ; e

n é 0 a 3 desde que quando X é CH então n é pelo menos 1;

compreendendo o processo

(3) o tratamento de um composto de Fórmula **I**



I

com um oxidante, opcionalmente na presença de um ácido, para formar um composto de Fórmula **II**;

e quando um composto de Fórmula **I** em que R^3 é C_1-C_4 alquilo

é utilizado para preparar um composto de Fórmula **II** em que R^3 é H,

(4) conversão do composto formado em (3) num composto de Fórmula **II** em que R^3 é H.

13. Processo de acordo com a reivindicação 12 em que n é 1 a 3.

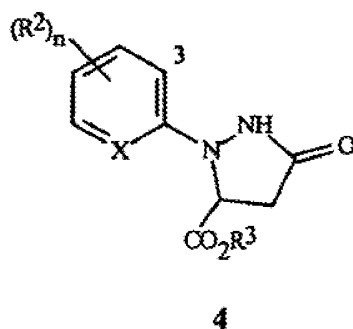
14. Processo de acordo com a reivindicação 12 em que o oxidante é peróxido de hidrogénio ou um sal persulfato.

15. Processo de acordo com a reivindicação 14 em que X é CR^4 e o oxidante é peróxido de hidrogénio.

16. Processo de acordo com a reivindicação 14, em que X é N, o oxidante é persulfato de potássio e o passo (3) é realizado na presença de ácido sulfúrico.

17. Processo de acordo com a reivindicação 12 em que na Fórmula **I**, em que R^1 é Cl ou Br; cada R^2 é independentemente Cl ou Br e um R^2 está na posição 3, R^3 é C_1-C_4 alquilo e X é N.

18. Processo de acordo com a reivindicação 12 em que o composto de Fórmula **I** é preparado por um processo que compreende (1) tratamento de um composto de Fórmula **4**

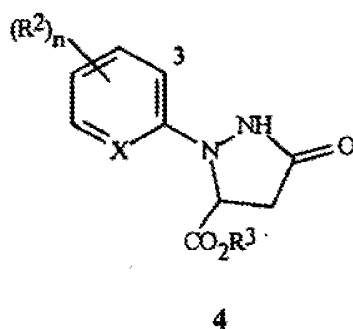


em que R^3 é C_1 - C_4 alquilo,

com um agente halogenante para formar um composto de Fórmula **I** e, quando se prepara compostos de Fórmula **I** em que R^3 é H

(2) conversão do composto formado em (1) num composto em que R^3 é H.

19. Composto de Fórmula **4**



em que

cada R^2 é independentemente C_1 - C_4 alquilo, C_2 - C_4 alcenilo, C_2 - C_4 alcinilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_1 - C_4 halogenoalquilo, C_2 - C_4 halogenoalcenilo, C_2 - C_4 halogenoalcinilo, C_3 - C_6 halogenocicloalquilo, halogéneo, CN, NO₂, C_1 - C_4 alcoxi, C_1 - C_4 halogenoalcoxi, C_1 - C_4 alquiltio, C_1 - C_4 alquilsulfinilo,

C₁-C₄ alquilsulfonilo, C₁-C₄ alquilamino, C₂-C₈ dialquilamino, C₃-C₆ cicloalquilamino, C₃-C₆ (alquil)cicloalquilamino, C₂-C₄ alquilcarbonilo, C₂-C₆ alcoxycarbonilo, C₂-C₆ alquilaminocarbonilo, C₃-C₆ dialquilaminocarbonilo ou C₃-C₆ trialquilsililo;

X é N;

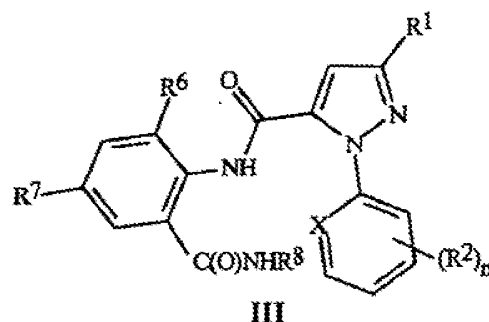
R³ é H ou C₁-C₄ alquilo; e

n é 0 a 3.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19 em que n é 1 a 3.

21. Composto de acordo com a reivindicação 19, em que cada R² é independentemente Cl ou Br e um R² está na posição 3.

22. Processo de preparação de um composto de Fórmula **III**



em que

R¹ é halogéneo;

cada R² é independentemente, C₁-C₄ alquilo, C₂-C₄ alcenilo, C₂-C₄ alcinilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₁-C₄ halogenoalquilo, C₂-C₄ halogenoalcenilo, C₂-C₄ halogenoalcinilo, C₃-C₆ ciclo-

alquilo, C₃-C₆ halogenocicloalquilo, halogéneo, CN, NO₂, C₁-C₄ alcoxi, C₁-C₄ halogenoalcoxi, C₁-C₄ alquiltio, C₁-C₄ alquilsulfinilo, C₁-C₄ alquilsulfonilo, C₁-C₄ alquilamino, C₂-C₈ dialquilamino, C₃-C₆ cicloalquilamino, C₃-C₆ (alquil)-cicloalquilamino, C₂-C₄ alquilcarbonilo, C₂-C₆ alcoxicarbonilo, C₂-C₆ alquilaminocarbonilo, C₃-C₈ dialquilaminocarbonilo ou C₃-C₆ trialquilsililo;

X é N ou CR⁴;

R⁴ é H, Cl ou Br;

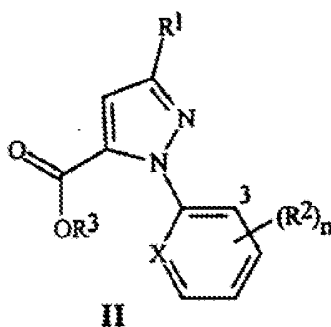
R⁶ é CH₃, Cl ou Br;

R⁷ é F, Cl, Br, I ou CF₃;

R⁸ é C₁-C₄ alquilo e

n é 0, 1, 2 ou 3; desde quando X é CH então n é pelo menos 1,

utilizando um composto de Fórmula **II**



em que R³ é H, caracterizado por:

se preparar o referido composto de Fórmula **II** pelo processo de acordo com a reivindicação 12.

23. Processo de acordo com a reivindicação 22 em que n é 1 a 3.

Lisboa, 10 de outubro de 2013

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 01070671 A
- US 3153654 A
- JP 9316055 A
- JP 9176124 A
- WO 0170671 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- *Tetrahedron Letters*, 1999, vol. 40, 2605-2606
- *J. Med. Chem.*, 2001, vol. 44, 566-578;
- **JERRY MARCH**. *Advanced Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, Inc, 1985, 334-338
- **T. W. GREENE ; P. G. M. WUTS**. *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons, Inc, 1991, 224-269
- **JAKOBSEN et al.** *Biorganic and Medicinal Chemistry*, 2000, vol. 8, 2095-2103
- **COPPOLA**. *J. Heterocyclic Chemistry*, 1999, vol. 36, 563-588