



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 306 642**

51 Int. Cl.:
C07D 231/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **00111969 .2**

86 Fecha de presentación : **16.06.2000**

87 Número de publicación de la solicitud: **1067121**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2001**

54 Título: **Derivados de 5-aminopirazol-4-carboxilato y procedimiento para su preparación.**

30 Prioridad: **18.06.1999 JP 11-172031**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.11.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.11.2008

73 Titular/es: **Mitsui Chemicals, Inc.**
5-2, Higashi-Shimbashi 1-chome
Minato-ku, Tokyo, JP

72 Inventor/es: **Yoshida, Kei;**
Matsuo, Shingo;
Kitashima, Toshio;
Tomiya, Kanji y
Kodaka, Kenji

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 306 642 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

Derivados de 5-aminopirazol-4-carboxilato y procedimiento para su preparación.

5 Antecedentes del invento

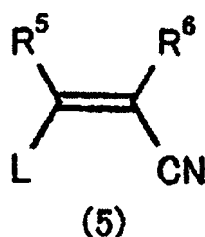
Campo del invento

El presente invento se refiere a un derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato que es un intermedio importante de medicinas y productos químicos agrícolas y procedimiento para su preparación. Por ejemplo, el 5-amino-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo puede prepararse con el procedimiento del invento y puede convertirse en un intermedio útil para productos químicos agrícolas, el 1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo (Patente japonesa pública Hei 1-106866), mediante diazoación y eliminación sucesiva de grupo amino de conformidad con técnica conocida. Además, la WO 93/11117 describe 3-(trifluoro-metil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo como intermedio útil en la producción de productos químicos fungicidas.

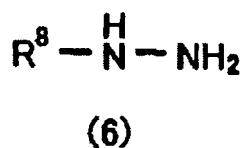
Estado de la técnica

Se han conocido como medicinas, productos químicos y fungicidas en particular diversos compuestos que tienen un esqueleto de pirazol. Por consiguiente se ha deseado intensamente desarrollar un procedimiento para la preparación eficiente de los compuestos que tienen el esqueleto de pirazol. Particularmente los derivados de 5-aminopirazol-4-carboxilato son intermedios importantes para la preparación en el campo.

Convencionalmente se han conocido varios procesos de preparación sobre los derivados de 5-aminopirazol. Por ejemplo, el boletín japonés de patente Hei 6-503069 ha descrito un procedimiento para la preparación de diversos derivados de 5-aminopirazol mediante condensación de un compuesto de cianoalqueno representado por la fórmula (5):



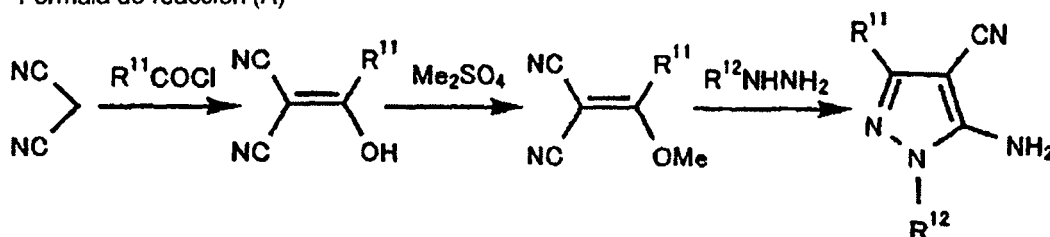
en donde L es un grupo alcoxi C1 a C4, R⁵ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C4 no sustituido o sustituido por halógeno, y R⁶ es un grupo ciano, grupo -CO-R⁷ o grupo -CS-R⁷, en donde R⁷ es un grupo hidroxilo, grupo alcoxi C1 a C4, grupo amino, grupo alquilamino C1 a C4 o grupo di-alquilamino C1 a C4, en presencia de una base con un compuesto de hidracina representado por la fórmula (6):



en donde R⁸ es un grupo fenilo que puede estar sustituido por un grupo alquilo C1 a C8 o grupo hidroxialquilo C1 a C8 que no tiene o tiene ulterior sustitución con 1 a 3 átomos de halógeno, grupo nitro, grupo alquilo C1 a C4, grupo alcoxi C1 a C4 parcialmente o totalmente halogenado, grupo alquiltio C1 a C4 o grupos NR⁹R¹⁰, en donde R⁹ Y R¹⁰ son átomos de hidrógeno o grupos alquilo C1 a C4, y el grupo fenilo puede tener adicionalmente en total 4 o 5 átomos de halógeno.

J. Heterocycl. Chem. 12 1199-1205 (1975) ha expuesto un procedimiento para la preparación de un derivado de 4-ciano-5-aminopirazol de conformidad con la fórmula reaccional siguiente (A):

Fórmula de reacción (A)



ES 2 306 642 T3

en donde R¹¹ es un grupo fenilo, un grupo fenilo p-sustituido o grupo bencilo p-sustituido y R¹² es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo hidroxietilo.

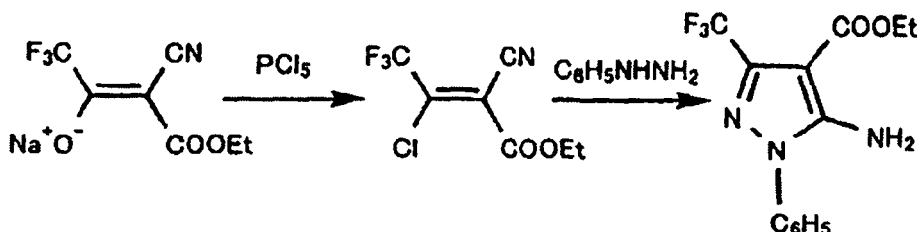
5 En estos procedimientos el derivado de cianoalqueno utilizado para condensación con el derivado de hidracina es un derivado de beta-alcoxiacrilonitrilo.

El ejemplo de un sustituyente diferente de un grupo alcoxi en la posición L (grupo de eliminación) en la fórmula (5) se ha descrito en Zh. Org. Khim. 17, n° 2, 268-272 (1981).

10 En el informe el 5-aminopirazol-4-carboxilato se ha preparado de conformidad con la fórmula reaccional (B):

Fórmula de reacción (B)

15



25

El derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato se prepara clorando una sal de metal alcalino de 3-hidroxi-2-en-carboxilato con pentacloruro de fósforo y haciendo reaccionar sucesivamente el derivado de 2-clorocianoalqueno resultante con un derivado de hidracina. En el proceso tienden a formarse isómeros del derivado de aminopirazol.

30

En el Boletín de la Chemical Society of Japan, 42(6), 1653-9, (1969) se hace reaccionar ésteres alfa-ciano-beta-metoxi-beta-alkil-acrílicos con hidracina para dar intermedios de beta hidrazino que se ciclizan a derivados de 5-aminopirazol.

35

Como se ha indicado antes el procedimiento conocido para la preparación del derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato utiliza un grupo alcoxi o átomo de cloro para el grupo de eliminación, y así se requieren etapas excesivas para la preparación del derivado de cianoalqueno de material bruto.

40

Por consiguiente el objeto del presente invento es proporcionar un nuevo proceso de preparación de derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato que puede llevarse a cabo eficientemente con facilidad en la industria y que tenga una baja tendencia a formar isómeros y un nuevo derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato obtenido con el proceso.

40 Sumario del invento

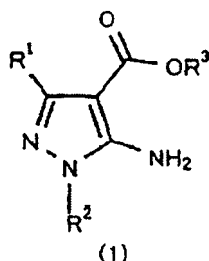
45

Como resultado de una investigación intensiva con el fin de resolver la materia del objeto anterior, los presentes inventores han encontrado que el derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato deseado puede formarse de modo selectivo y eficientemente haciendo reaccionar directamente un compuesto de hidracina con una sal de metal alcalino del 2-ciano-3-hidroxi-2-en-carboxilato que pueden prepararse simplemente con una técnica conocida a partir de un compuesto de carboxilato fácilmente disponible y un compuesto de cianoacetato. Así pues, el presente invento se ha completado.

50

O sea, un aspecto del invento es un procedimiento para la preparación de un derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato representado por la fórmula (1):

55

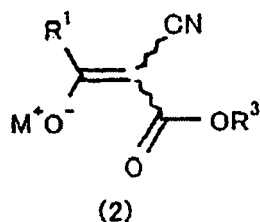


65

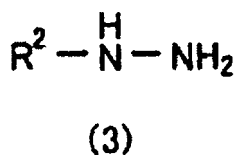
en donde R¹ es un grupo alquilo C1 a C4 lineal o ramificado que puede sustituirse con átomos de halógeno 1-9, R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C4 lineal o ramificado, un grupo de fenilo no sustituido o un grupo de fenilo sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, incluyendo un grupo de alquilo C1 a C4, un grupo de haloalquilo C1 a C4, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo ciano, un grupo nitro y un grupo hidroxilo, y R³ es un grupo alquilo C1 a C4 lineal o ramificado;

ES 2 306 642 T3

que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (2):

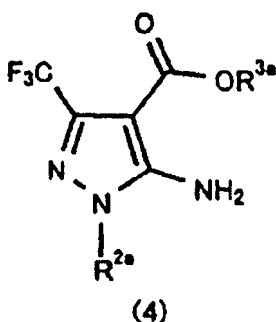


15 en donde R¹ y R³ tienen el significado antes expuesto, M es un metal alcalino, y la línea acodada es un enlace simple que muestra que el compuesto de fórmula (2) no está limitado a un isómero E o isómero Z; con un compuesto de hidracina representado por la fórmula (3):



25 en donde R² es como se ha indicado antes, o un hidrato, clorhidrato, bromhidrato o sulfato del mismo.

Otro aspecto del invento es un derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato representado por la fórmula (4):

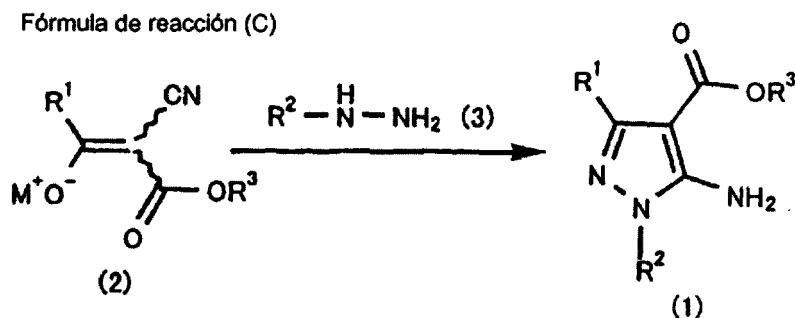


45 en donde R^{2a} es un grupo de alquilo C1 a C4 lineal o ramificado, y R^{3a} es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1 a C4 lineal o ramificado.

El presente invento es totalmente único en vista de utilizar la sal de metal alcalino del compuesto representado por la fórmula (2) para la preparación del compuesto heterocíclico.

Descripción detallada de las modalidades preferidas

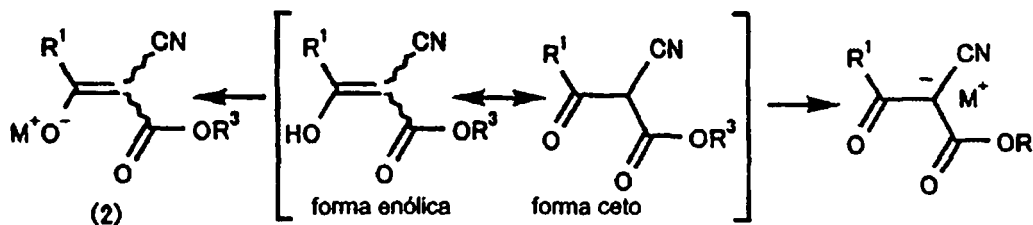
50 En la invención el compuesto deseado representado por la fórmula (1) puede prepararse de conformidad con la fórmula (1) de conformidad con la fórmula de reacción (C) haciendo reaccionar el compuesto representado por la fórmula (2) con un derivado de hidracina de la fórmula (3) o su hidrato o sal, cuando sea necesario, en un disolvente.



ES 2 306 642 T3

El compuesto representado por la fórmula (2) se muestra como sal de metal alcalino en forma de un tautómero enólico. En la sal de metal alcalino están presentes dos especies de isómeros, o sea, isómero E e isómero Z. Al mismo tiempo pueden existir tautómeros debido al equilibrio ceto-enol y así puede también administrarse la existencia de sal de metal alcalino como se muestra en la fórmula reaccional (D):

Fórmula de reacción (D)



en donde M es un átomo de metal alcalino. En el invento cualquiera de estos tres isómeros puede utilizarse para la reacción y puede utilizarse también la mezcla de estos isómeros.

En la fórmula (2), M es un átomo de metal alcalino, de preferencia átomo de sodio.

Los grupos mostrados por R¹ en la fórmula (1) son grupos de alquilo C1-C4 lineales o ramificados que están sin sustituir o sustituidos por halógeno. El término anterior "halógeno" ha de entenderse que comprende flúor, cloro, bromo e yodo. En detalle los grupos de alquilo C1 a C4 lineales o ramificados pueden estar sustituidos por 1 a 9 átomos de halógeno, de preferencia 1 a 5, mas preferentemente 1 a 3, constituidos por flúor, cloro, bromo e yodo. Grupos representativos incluyen, por ejemplo, n grupo de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentacloroetilo, heptacloropropilo, bromometilo, dibromometilo, tribromometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y pentafluoroetilo. La existencia del grupo puede considerarse que contribuye a la estabilización del compuesto representado por la fórmula (2). En vista de la alta estabilidad el grupo es de preferencia un grupo de alquilo C1 a C4 lineal o ramificado fluoro sustituido, mas preferentemente un grupo de trifluorometilo.

Los grupos mostrados por R² incluyen, por ejemplo, un átomo de hidrógeno, un grupo de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo y un grupo de fenilo no sustituido o un grupo de fenilo sustituido como se ha indicado antes. Los grupos preferidos son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo.

Los grupos mostrados por R³ incluyen, por ejemplo, un grupo de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo y otros grupos de alquilo C1 a C4 lineales o ramificados.

Las sales de derivados de hidracina para ser utilizadas son de preferencia monoclóhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, sulfato y oxalato, mas preferentemente sulfato.

La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente o diluyente inerte. Disolventes representativos incluyen metanol, etanol, alcohol isopropílico y otros alcoholes; éter dietílico, éter diisopropílico, dimetoxietano, dietoximetano, 2-metoxietiléter, dioxano, tetrahydrofurano y otros éteres; metil acetato, etil acetato, isopropil acetato, butil acetato, etil propionato y otros ésteres; benceno, tolueno, xileno y otros hidrocarburos aromáticos; dimetilcarbonato, dietil carbonato, difenil carbonato y otros ésteres de carbonato; diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y otros hidrocarburos halogenados; y N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, 1-metil-2-pirrolidinona y otros disolventes polares. Estos disolventes también pueden utilizarse como una mezcla.

En el procedimiento del invento el compuesto representado simplemente por la fórmula (2) puede hacerse reaccionar en ausencia de ácido con compuestos de hidracina representados por la fórmula (3), o hidrato, clorhidrato, bromhidrato o sulfato de los mismos. Sin embargo, la reacción se lleva a cabo, de preferencia, en presencia de un ácido. Ácidos que pueden utilizarse de preferencia incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, bórico y otros ácidos minerales; ácido fórmico, acético, propiónico, trifluoroacético, pentafluoropropiónico y otros ácidos orgánicos; ácido metansulfónico y otros ácidos sulfónicos orgánicos; pentóxido de fósforo, gas de dióxido de azufre y otros óxidos ácidos; hidrogensulfato sódico, hidrogensulfato potásico y otras sales de hidrogen sulfato; cloruro de zinc y otros ácidos Lewis; zeolita y otros ácidos sólidos; y resinas de intercambio iónico. Ácidos particularmente preferidos son ácido trifluoroacético, ácido pentafluoropropiónico y otros ácidos carboxílicos fluorados.

Puede adicionarse también al sistema de reacción sulfato de magnesio anhidro, sulfato sódico anhidro, tamices moleculares, zeolita y otros materiales con función deshidratante.

Otros materiales que pueden también adicionarse incluyen catalizador de transferencia de fase tal como cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, cloruro de benciltriethylamonio y otras sales de amonio cuaternarias; y éteres corona tal como 12-corona-4, 15-corona-5 y 18-corona-6.

ES 2 306 642 T3

Los materiales de partida aplicados a la reacción del invento se utilizan en una cantidad estequiométrica. Uno de estos materiales puede utilizarse también en exceso.

La reacción puede llevarse a cabo en la gama de temperatura de 0 a 180°C, de preferencia 20 a 150°C, mas preferentemente al punto de ebullición del disolvente bajo presión atmosférica o presión de vapor inherente del disolvente.

El tiempo de reacción es de 5 a 72 horas, de preferencia de 3 a 48 horas.

El compuesto de la fórmula (2) que es un material de partida en el proceso del invento puede prepararse simplemente con facilidad con técnica conocida a partir de un compuesto carboxilato fácilmente disponible y compuesto de cianoacetato. Los compuestos de hidracina comercializados de la fórmula (3) pueden utilizarse para el invento.

El derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato que se obtiene con el procedimiento del invento y representado por la fórmula (1) puede convertirse fácilmente a un derivado de ácido 5-aminopirazol-4-carboxílico mediante hidrolización en presencia de una base tal como hidróxido sódico.

En los compuestos que pueden prepararse con el procedimiento del invento y representados por la fórmula (1), el compuesto representado por la fórmula (4), o sea, el derivado de ácido 5-aminopirazol-4-carboxílico que tiene un grupo de trifluorometilo en la posición 3 del grupo pirazol es un nuevo compuesto. Los compuestos que incluyen el compuesto representado por la fórmula (4) en el invento se han descrito con una fórmula general en la Publicación Kohyo de la patente japonesa Hei 6-503069. Sin embargo, no puede hallarse descripción específica sobre el compuesto representado por la fórmula (4) en el invento. El motivo se supone que es la difícil preparación de un compuesto en donde R⁵ sea un grupo de trifluorometilo y L sea un grupo alcoxi en la fórmula (5), o sea, el compuesto de la fórmula (1).

Ejemplos

El presente invento se ilustrará a continuación con detalle por medio de los ejemplos y los ejemplos de referencia. Sin embargo, estos ejemplos no deben considerarse limitativos del alcance del invento.

Referencia al ejemplo 1

Síntesis de sal sódica de 4-ciano-3-hidroxi-4,4,4-trifluoro-2-butenatoato

A una solución obtenida disolviendo 24,0 g (1,04 mol) de metal sódico en 400 ml de etanol, 113,1 g (1,00 mol) de cianoacetato de etilo se adicionó a gotas con agitación a la temperatura ambiente. Después de agitación durante una hora se adicionaron a la mezcla reaccional 15,0 g (1,05 mol) de trifluoroacetato de etilo y se agitó durante 3 horas a la misma temperatura. Después de acabada la reacción se concentró la masa reaccional como intacta bajo presión reducida. El sólido precipitado fue el producto deseado. La sal sódica de 2-ciano-3-hidroxi-4,4,4-trifluoro-2-butenatoato de etilo así obtenida fue de 221,86 g. El rendimiento fue del 96%. Los resultados que siguen se obtuvieron mediante análisis de RMN.

¹H-RMN (acetona-d₆, δ ppm): 1,21 (3H, t, J=6,9 Hz), 4,09 (2H, q, J=6,9 Hz).

Ejemplo 1

Síntesis de 5-amino-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo

Después de suspender 2,31 g (10 mmol) de sal sódica de 2-ciano-3-hidroxi-4,4,4-trifluoro-2-butenatoato de etilo que se obtuvo en el ejemplo de referencia 1 y 2,88 g (20 mmol) de sulfato de metil hidracina en 20 ml de carbonato de dimetilo, se agitó la suspensión resultante a 80°C durante 20 horas. La mezcla reaccional se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado obtenido se concentró bajo presión reducida. El sólido precipitados e recristalizó en éter diisopropílico. Se obtuvo 0,95 g del 5-amino-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo deseado en forma de un sólido blanco. El rendimiento fue del 40%. No se confirmó mediante cromatografía de gas contaminación de isómeros en el compuesto. Mediante análisis de RMN se obtuvieron los resultados siguientes.

¹H-RMN (CDCl₃, δ PPM): 1,34 (3H, T, J=7,3 HZ), 3,67 (3H, S), 4,30 (2H, q, J=7,3 Hz), 5,24 (2H, br).

Punto de fusión: 120-121°C.

Ejemplo 2

Síntesis de 5-amino-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo

En 20 ml de dimetil carbonato, 2,31 g (10 mmol) de sal sódica de 2-ciano-3-hidroxi-4,4,4-trifluoro-2-butenatoato de etilo obtenida en el ejemplo de referencia 1, 2,88 g (20 mmol) de sulfato de metilhidracina y 3,0 g de tamices

ES 2 306 642 T3

moleculares 3A se suspendió y agitó a temperatura ambiente. Después de adicionar 1,14 g de ácido trifluoroacético, se agitó la mezcla durante 20 horas a 80°C. Se enfrió la masa reaccional a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado resultante se concentró bajo presión reducida. El sólido separado se recrystalizó en éter diisopropílico. Se obtuvo 2,02 g del 5-amino-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo en forma de un sólido blanco. El rendimiento fue del 85%. La cromatografía de gas confirmó que no hubo contaminación de isómeros en el compuesto.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ PPM): 1,34 (3H, T, $J=7,3$ HZ), 3,67 (3H, S), 4,30 (2H, q, $J=7,3$ Hz), 5,24 (2H, br).

Punto de fusión: 120-121°C.

Ejemplo 3

Síntesis de 5-amino-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo

Se preparó con procedimientos similares al ejemplo 1 de referencia sal sódica de 2-ciano-3-hidroxi-4,4,4-trifluoro-2-butenato de metilo y se hizo reaccionar con los mismos procesos del ejemplo 2 para obtener el producto deseado 5-amino-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-carboxilato de metilo en forma de un sólido blanco. El rendimiento fue del 82%. Los resultados que siguen se obtuvieron mediante análisis de RMN.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ PPM): 3,66 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,92 (2H, br).

Punto de fusión: 164-165°C.

Ejemplo 4

Síntesis de 5-amino-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-carboxilato de isopropilo

Se preparó de modo similar al proceso del ejemplo 1 de referencia la sal sódica de 2-ciano-3-hidroxi-4,4,4-trifluoro-2-butenato de isopropilo y se hizo reaccionar con los mismos procesos que en el ejemplo 2 para obtener el producto deseado 5-amino-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-carboxilato de isopropilo en forma de un sólido blanco. El rendimiento fue del 75%. Mediante análisis de RMN se obtuvieron los resultados siguientes:

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,31 (6H, d), $J=7,2$), 3,66 (3H, s), 5,09-5,21 (3H, m).

Punto de fusión: 108-110°C.

Ejemplo 5

Síntesis de ácido 5-amino-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-carboxílico

A 10 ml de agua, 2,37 g (10 mmol) de 5-amino-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo y 0,44 g (11 mmol) de hidróxido sódico se adicionaron y agitaron a 60°C durante 10 horas. Después de enfriamiento hasta temperatura ambiente se lavó la mezcla reaccional con tolueno. La solución acuosa resultante se llevó a pH 1 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado. Se filtró el precipitado y se secó para obtener 1,78 g del ácido 5-amino-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-carboxílico en forma de un sólido blanco. El rendimiento fue del 875%. Mediante análisis de RMN se obtuvieron los resultados siguientes.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm): 3,61 (3H, s), 6,55 (2H, br), 12,40 (1H, br).

Punto de fusión: 216-218°C.

Ejemplo comparativo 1

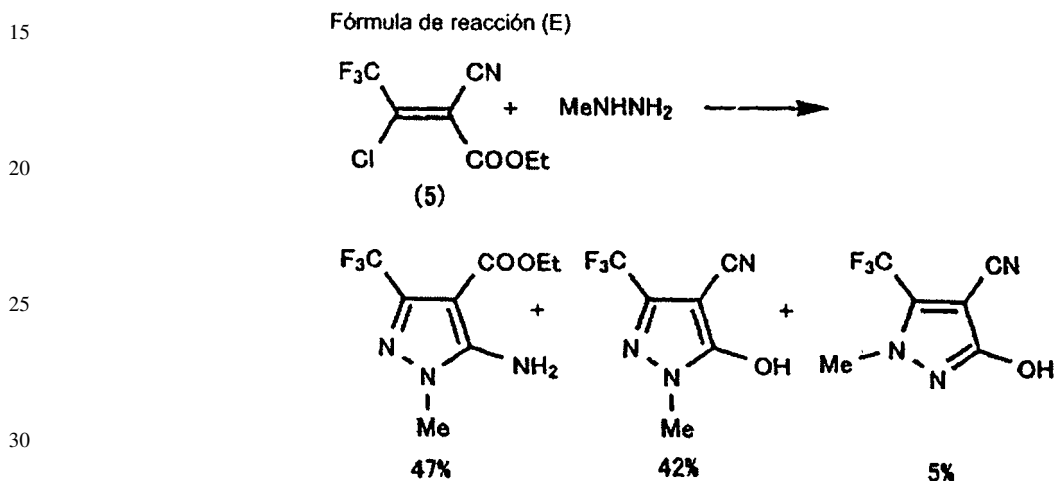
Síntesis de 2-ciano-3-hidroxi-4,4,5,5,5-pentafluoro-2-pentenoato de etilo

En 20 ml de tetrahidrofurano se disolvieron y agitaron a temperatura ambiente 3,39 g (30 mmol) de cianoacetato de etilo y 6,06 g (60 mmol) de trietilamina. A continuación se adicionó a gotas 5,48 g (30 mmol) de cloruro de pentafluoropropionilo y se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Sin embargo la formación del producto deseado no pudo confirmarse.

Ejemplo comparativo 2

Síntesis de 5-amino-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo

5 A 9 ml de etanol se adicionó con agitación 3,0 g (13,2 mmol) de 3-cloro-2-ciano-4,4,4-trifluoro-2-butenato de etilo y se calentó hasta 72°C. Por separado se disolvieron 0,61 g (13,2 mmol) de metilhidracina y 1,34 g (13,2 mmol) de trietilamina en 6 ml de etanol y se adicionó a gotas a la solución anterior durante 25 minutos. Después de dos horas y media se enfrió la masa reaccional hasta temperatura ambiente y se analizó mediante HPLC. La formación del producto deseado 5-amino-1-metil-3-trifluorometilpirazol-4-carboxilato de etilo se confirmó con el rendimiento de reacción del 47%. Al mismo tiempo se encontraron isómeros, o sea, 4-ciano-5-hidroxi-1-metil-3-trifluorometilpirazol y 4-ciano-3-hidroxi-1-metil-5-trifluorometilpirazol con el rendimiento de la reacción del 42% y 5%, respectivamente. El aislamiento de estos isómeros con un método simple resultó difícil.

**Efecto del invento**

35 El presente invento es un nuevo proceso para la preparación de un derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato representado por la fórmula (1). El procedimiento del invento generalmente utiliza materiales crudos que se encuentran fácilmente y son de fácil manipulación, y pueden eliminar la formación de isómeros que es un problema del proceso de preparación convencional en la industria. Aún cuando está presente el isómero el procedimiento del invento se caracteriza por un simple proceso de separación y puede reducir la etapa de preparación.

40 Además, el nuevo derivado de 5-amino-3-trifluorometilpirazol-4-carboxilato representado por la fórmula (4) es un intermedio importante de medicinas y productos químicos agrícolas, fungicidas en particular.

45

50

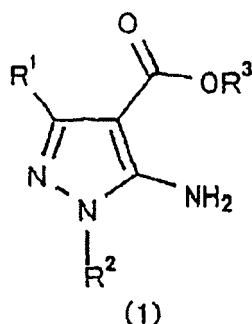
55

60

65

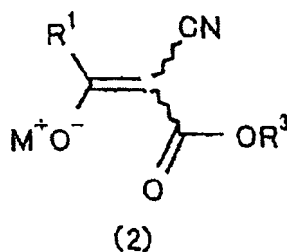
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato representado por la fórmula (1):

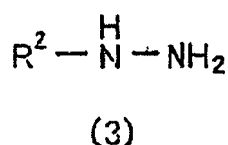


en donde R^1 es un grupo alquilo C1 a C4 lineal o ramificado que puede sustituirse con átomos de halógeno 1-9, R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1 a C4 lineal o ramificado, un grupo de fenilo no sustituido o un grupo de fenilo sustituido por 1, 2, 3, 4 o 5 sustituyentes, incluyendo un grupo de alquilo C1 a C4, un grupo de haloalquilo C1 a C4, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, un grupo ciano, un grupo nitro y un grupo hidroxilo, y R^3 es un grupo alquilo C1 a C4 lineal o ramificado;

que comprende hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula (2):



en donde R^1 y R^3 tienen el significado antes expuesto, M es un metal alcalino, y la línea acodada es un enlace simple que muestra que el compuesto de fórmula (2) no está limitado a un isómero E o isómero Z; con un compuesto de hidracina representado por la fórmula (3):



en donde R^2 es como se ha indicado antes, o un hidrato, clorhidrato, bromhidrato o sulfato del mismo.

2. El procedimiento para la preparación de un derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato de conformidad con la reivindicación 1, en donde la reacción progresa en presencia de un ácido.

3. El procedimiento para la preparación de un derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde la reacción progresa en presencia de un agente deshidratante.

4. El procedimiento para la preparación de un derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^1 es un grupo de alquilo C1 a C4 lineal o ramificado sustituido por flúor.

5. El procedimiento para la preparación de un derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato de conformidad con la reivindicación 4, en donde R^1 es un grupo de trifluorometilo.

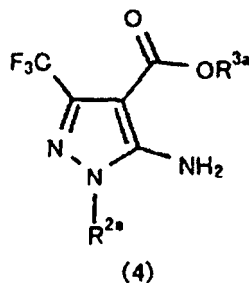
6. El procedimiento para la preparación de un derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^2 es un grupo de alquilo C1 a C4 lineal o ramificado sustituido por flúor.

ES 2 306 642 T3

7. El procedimiento para la preparación de un derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato de conformidad con la reivindicación 6, en donde R^2 es un grupo de metilo.

8. El procedimiento para la preparación de un derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde M es un átomo de sodio.

9. Un derivado de 5-aminopirazol-4-carboxilato representado por la fórmula (4):



20

en donde R^{2a} es un grupo de alquilo C1 a C4 lineal o ramificado, y R^{3a} es un átomo de hidrógeno o un grupo de alquilo C1 a C4 lineal o ramificado.

25

30

35

40

45

50

55

60

65