



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0313342-7 B1

(22) Data do Depósito: 29/07/2003

(45) Data de Concessão: 19/04/2016
(RPI 2363)



(54) Título: MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS

(51) Int.Cl.: C07D 401/04

(30) Prioridade Unionista: 11/02/2003 US 60/446,451, 31/07/2002 US 60/400,356

(73) Titular(es): E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

(72) Inventor(es): GARY DAVID ANNIS

“MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a métodos para a preparação de composto conforme definidos no relatório descritivo.

5

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Existe na técnica uma necessidade de métodos adicionais para a preparação de 3-halo-4,5-diidro-1*H*-pirazóis. Estes compostos incluem intermediários úteis para a preparação de agentes de proteção de culturas, produtos farmacêuticos e outros produtos da química fina.

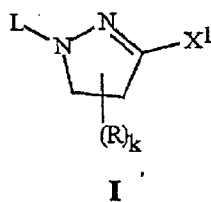
10

Vários métodos foram descritos para a preparação de 3-halo-4,5-diidro-1*H*-pirazóis. J. P. Chupp, *J. Heterocyclic Chem.* 1994, 31, 1377-1380, por exemplo, descreve a preparação de 3-cloro-4,5-diidro-1*H*-pirazol através do contato da oxopirazolidina correspondente com oxicloreto de fósforo. M. V. Gorelik et al., *Journal of Organic Chemistry U.S.S.R.* 1985, 21, 773-781 (tradução em língua inglesa de *Zhurnal Organicheskoi Khimii* 1985, 21 (4), 851-859), descreve a preparação de 3-cloro-4,5-diidro-1*H*-pirazóis por meio de intermediários de sais de diazônio preparados a partir dos 3-amino-4,5-diidro-1*H*-pirazóis correspondentes. K. K. Bach et al., *Tetrahedron* 1994, 50 (25), 7543-7556, descrevem a preparação de 3-cloro-4,5-diidro-1*H*-pirazol através da cicloadição dipolar de éster de acrilato com um intermediário cloreto de hidrazidoíla formado através da cloração descarboxilativa de uma hidrazona de ácido glioxílico utilizando *N*-clorossuccinimida. Permanece a necessidade de métodos alternativos, particularmente, os de ampla generalidade de estruturas químicas e que sejam reagentes de custo relativamente baixo disponíveis comercialmente em quantidades industriais.

25

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a um método para a preparação de um composto 3-halo-4,5-diidro-1*H*-pirazol de Fórmula I:



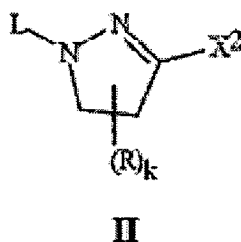
em que L é uma unidade de carbono opcionalmente substituída;

- cada R é selecionado independentemente a partir de unidades de carbono opcionalmente substituídas;

- k é um número inteiro de 0 a 4; e

5 - X¹ é halogênio.

O método compreende o contato de um composto de 4,5-diidro-1H-pirazol da Fórmula II:



em que X² é OS(O)_mR¹, OP(O)_p(OR²)₂ ou halogênio diferente de X¹;

- m é 1 ou 2;

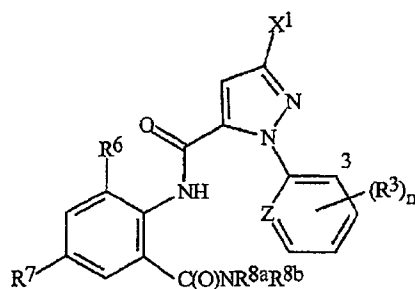
10 - p é 0 ou 1;

- R¹ é selecionado a partir de alquila e haloalquila; e fenila opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de alquila e halogênio; e

- cada R² é selecionado independentemente a partir de alquila e haloalquila; e fenila opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de alquila e halogênio;

com um composto de fórmula HX¹ em presença de um solvente apropriado.

A presente invenção também se refere a um método para a
20 preparação de um composto de Fórmula III:



III

em que:

- X^1 é halogênio;

- cada R^3 é independentemente alquila C_1-C_4 , alquenila C_2-C_4 ,
 alquinila C_2-C_4 , cicloalquila C_3-C_6 , haloalquila C_1-C_4 , haloalquenila C_2-C_4 ,
 5 haloalquinila C_2-C_4 , halocicloalquila C_3-C_6 , halogênio, CN, NO_2 , alcóxi C_1-C_4 ,
 haloalcóxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinila C_1-C_4 , alquilsulfonila C_1-C_4 ,
 alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_2-C_8 , cicloalquilamino C_3-C_6 , (alquila C_1-
 C_4)(cicloalquila C_3-C_6)-amino, alquilcarbonila C_2-C_4 , alcóxicarbonila C_2-C_6 ,
 alquilaminocarbonila C_2-C_6 , dialquilaminocarbonila C_3-C_8 ou trialquilsilila C_3-C_6 ;

10 - Z é N ou CR^5 ;

- R^5 é H ou R^3 ;

- R^6 é CH_3 , F, Cl ou Br;

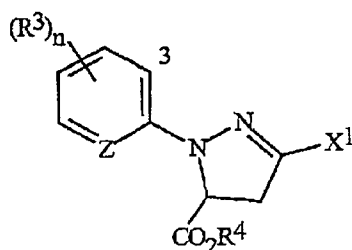
- R^7 é F, Cl, Br, I ou CF_3 ;

- R^{8a} é alquila C_1-C_4 ;

15 - R^{8b} é H ou CH_3 ; e

- n é um número inteiro de 0 a 3;

utilizando-se um composto de Fórmula Ia:



Ia

em que R^4 é H ou uma unidade de carbono opcionalmente substituída.

Este método é caracterizado pela preparação do composto de Fórmula Ia (ou seja, subgênero da Fórmula I) através do método indicado
5 acima.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Nas menções acima, a expressão “unidade de carbono” indica um radical no qual um átomo de carbono é conectado à cadeia principal do anel de 4,5-diidro-1*H*-pirazol. Como as unidades de carbono L e R (incluindo R^4) são
10 substituintes separados do centro reacional, eles podem englobar uma grande variedade de grupos baseados em carbono que podem ser preparados através de métodos modernos de química orgânica sintética. O método de acordo com a presente invenção é, geralmente, aplicável a uma ampla variedade de compostos de partida da Fórmula I e compostos de produto da Fórmula II. Os
15 técnicos no assunto reconhecerão que certos grupos são sensíveis a haletos de hidrogênio e podem ser transformados sob as condições reacionais. Os técnicos no assunto também reconhecerão que certos grupos são básicos e podem formar sais com haletos de hidrogênio e, desta forma, o método de acordo com a presente invenção pode necessitar de haleto de hidrogênio
20 adicional.

“Unidade de carbono” inclui, portanto, alquila, alquenila e alquinila, que pode ser de cadeia linear ou ramificada. “Unidade de carbono” também inclui anéis carbocíclicos e heterocíclicos, que podem ser saturados, parcialmente saturados ou completamente insaturados. Além disso, os anéis
25 insaturados podem ser aromáticos caso a regra de Hückel seja satisfeita. Os anéis carbocíclicos e heterocíclicos de uma unidade de carbono podem formar sistemas de anéis policíclicos que compreendem diversos anéis conectados entre si. A expressão “anel carbocíclico” indica um anel em que os átomos que

formam a cadeia principal do anel são selecionados somente a partir de carbono. A expressão “anel heterocíclico” indica um anel em que pelo menos um dos átomos da cadeia principal do anel é diferente de carbono. “Carbocíclico saturado” indica um anel que possui uma cadeia principal que

5 consiste de átomos de carbono ligados entre si por ligações simples; a menos que especificado em contrário, as valências de carbono restantes são ocupadas por átomos de hidrogênio. A expressão “sistema de anéis aromáticos” indica carbociclos e heterociclos totalmente insaturados nos quais pelo menos um anel em um sistema de anéis policíclicos é aromático.

10 Aromático indica que cada um dos átomos do anel encontra-se essencialmente no mesmo plano e possui um orbital p perpendicular ao plano do anel e em que $(4n + 2) \pi$ elétrons, em que n é 0 ou número inteiro positivo, são associados ao anel para atender à regra de Hückel. A expressão “sistema de anéis carbocíclicos aromáticos” inclui carbociclos totalmente aromáticos e carbociclos

15 nos quais pelo menos um anel de um sistema de anéis policíclicos é aromático. A expressão “sistema de anéis carbocíclicos não-aromáticos” indica carbociclos totalmente saturados, bem como carbociclos parcial ou totalmente insaturados em que nenhum dos anéis no sistema de anéis é aromático. As expressões “sistema de anéis heterocíclicos aromáticos” e “anel heteroaromático” incluem

20 heterociclos totalmente aromáticos e heterociclos em que pelo menos um anel de um sistema de anéis policíclicos é aromático. A expressão “sistema de anéis heterocíclicos não-aromáticos” indica heterociclos totalmente saturados, bem como heterociclos parcial ou totalmente insaturados em que nenhum dos anéis no sistema de anéis é aromático. O termo “arila” indica um anel ou sistema de

25 anéis heterocíclicos ou carbocíclicos em que pelo menos um anel é aromático e o anel aromático fornece a conexão ao restante da molécula.

As unidades de carbono especificadas para L, R e R⁴ são opcionalmente substituídas. A expressão “opcionalmente substituída” com

relação a estas unidades de carbono refere-se a unidades de carbono que não são substituídas ou contêm pelo menos um substituinte diferente de hidrogênio. Os substituintes opcionais ilustrativos incluem alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, arila, hidroxicarbonila, formila, alquilcarbonila, alquenilcarbonila, alquinilcarbonila, alcóxicarbonila, hidróxi, alcóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, cicloalcóxi, arilóxi, alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, cicloalquiltio, ariltio, alquilsulfinila, alquenilsulfinila, alquinilsulfinila, cicloalquilsulfinila, arilsulfinila, alquilsulfonila, alquenilsulfonila, alquinilsulfonila, cicloalquilsulfonila, arilsulfonila, amino, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, arilamino, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, alquenilaminocarbonila, alquinilaminocarbonila, arilaminocarbonila, alquilaminocarbonila, alquenilaminocarbonila, alquinilaminocarbonila, arilaminocarbonilóxi, alcóxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino e ariloxicarbonilamino, cada qual adicionalmente opcionalmente substituído; e halogênio, ciano e nitro. Os substituintes adicionais opcionais são selecionados independentemente a partir de grupos tais como os ilustrados acima para os próprios substituintes, para gerar grupos substituintes adicionais para L, R e R⁴, tais como haloalquila, haloalquenila e haloalcóxi. Como um exemplo adicional, alquilamino pode ser adicionalmente substituído com alquila, gerando dialquilamino. Os substituintes podem também ser unidos entre si através da remoção figurativa de um ou dois átomos de hidrogênio de cada um dentre dois substituintes ou um substituinte e a estrutura molecular de sustentação e ligação dos radicais para produzir estruturas cíclicas e policíclicas fundidas ou anexas à estrutura molecular que sustenta os substituintes. Por exemplo, a união entre si de grupos hidróxi e metóxi adjacentes ligados a, por exemplo, um anel fenila, gera uma estrutura de dioxolano fundida que contém o grupo de ligação -O-CH₂-O-. A união entre si de um grupo hidróxi e da estrutura molecular à qual é ligado pode gerar éteres cíclicos, incluindo epóxidos. Substituintes ilustrativos também incluem

oxigênio que, quando ligado a carbono, forma uma função carbonila. De forma similar, enxofre, quando ligado a carbono, forma uma função tiocarbonila. Dentro de uma unidade de carbono L ou R, a união de substituintes entre si pode formar estruturas cíclicas e policíclicas. Também são ilustrativas das

5 unidades de carbono L e R realizações em que pelo menos duas unidades R ou a unidade L e pelo menos uma unidade R, estão contidas no mesmo radical (ou seja, é formado um sistema de anéis). Como a unidade 4,5-diidropirazol constitui um anel, duas unidades R em posições vizinhas ou unidades L e R contidas no mesmo radical resultariam em um sistema de anéis bicíclicos ou

10 policíclicos fundidos. Duas unidades R em posições geminais contidas no mesmo radical resultariam em um sistema de anéis espiro.

Da forma indicada no presente, “alquila”, utilizado isoladamente ou em palavras compostas tais como “alquiltio” ou “haloalquila”, inclui alquila de cadeia linear ou ramificada, tal como metila, etila, *n*-propila, *iso*-propila ou os

15 diferentes isômeros butila, pentila ou hexila. A expressão “1-2-alquila” indica que uma ou duas das posições disponíveis para aquele substituinte podem ser alquila e são selecionadas independentemente. “Alquenila” inclui alquenos de cadeia linear ou ramificada, tais como etenila, 1-propenila, 2-propenila e os diferentes isômeros butenila, pentenila e hexenila. “Alquenila” também inclui

20 polienos, tais como 1,2-propadienila e 2,4-hexadienila. “Alquinila” inclui alquinas de cadeia linear ou ramificada, tais como etinila, 1-propinila, 2-propinila e os diferentes isômeros butinila, pentinila e hexinila. “Alquinila” pode também incluir unidades compostas de diversas ligações triplas, tais como 2,5-hexadiinila. “Alcóxi” inclui, por exemplo, metóxi, etóxi, *n*-propilóxi, *iso*-propilóxi e

25 os diferentes isômeros butóxi, pentóxi e hexilóxi. “Alquenilóxi” inclui unidades alquenilóxi ramificadas ou de cadeia linear. Exemplos de “alquenilóxi” incluem $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{O}$, $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}$, $(\text{CH}_3)\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}$ e $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{O}$. “Alquinilóxi” inclui unidades alquinilóxi ramificadas ou de

cadeia linear. Exemplos de “alquinilóxi” incluem $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{O}$ e $\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{O}$. “Alquiltio” inclui unidades alquiltio de cadeia linear ou ramificada, tais como metiltio, etiltio e os diferentes isômeros propiltio, butiltio, pentiltio e hexiltio. “Alquilsulfínica” inclui os dois enantiômeros de um grupo alquilsulfínica. Exemplos de “alquilsulfínica” incluem $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})$ e os diferentes isômeros butilsulfínica, pentilsulfínica e hexilsulfínica. Exemplos de “alquilsulfonila” incluem $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})_2$ e os diferentes isômeros butilsulfonila, pentilsulfonila e hexilsulfonila. “Alquilamino”, “alqueniltio”, “alquenilsulfínica”, “alquenilsulfonila”, “alquiniltio”, “alquinilsulfínica”, “alquinilsulfonila” e similares são definidos de forma análoga aos exemplos acima. Exemplos de “alquilcarbonila” 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 “alcoxycarbonila” incluem $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})$ e os diferentes isômeros butóxi ou pentoxycarbonila. “Cicloalquila” inclui, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e cicloexila. O termo “cicloalcóxi” inclui os mesmos grupos ligados através de um átomo de hidrogênio, tais como ciclopentilóxi e cicloexilóxi. “Cicloalquilamino” indica que o átomo de nitrogênio amino é ligado a um radical cicloalquila e um átomo de hidrogênio e inclui grupos tais como ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino e cicloexilamino. “(Alquil)(cicloalquil)-amino” indica um grupo cicloalquilamino em que o átomo de hidrogênio é substituído por um radical alquila; exemplos incluem grupos tais como (metil)(ciclopropil)-amino, (butil)(ciclobutil)-amino, (propil)-ciclopentilamino, (metil)-cicloexilamino e similares. “Cicloalquenila” inclui grupos tais como ciclopentenila e cicloexenila, bem como grupos com mais de uma dupla ligação, tais como 1,3- e 1,4-cicloexadienila.

O termo “halogênio”, seja isoladamente ou em palavras compostas tais como “haloalquila”, inclui flúor, cloro, bromo ou iodo. A

expressão "1-2-halogênio" indica que uma ou duas das posições disponíveis para aquele substituinte podem ser halogênio e são selecionadas independentemente. Além disso, quando utilizado em palavras compostas tais como "haloalquila", dita alquila pode ser parcial ou totalmente substituída com
 5 átomos de halogênio que podem ser idênticos ou diferentes. Exemplos de "haloalquila" incluem F_3C , $ClCH_2$, CF_3CH_2 e CF_3CCl_2 .

O número total de átomos de carbono em um grupo substituinte é indicado pelo prefixo " C_i-C_j ", em que i e j são, por exemplo, números de 1 a 3; alquila C_1-C_3 , por exemplo, designa metila até propila.

10 Embora não haja limite definido para os tamanhos das Fórmulas I e II apropriados para os processos de acordo com a presente invenção, tipicamente a Fórmula II compreende de 4 a 100, mais comumente de 4 a 50 e, ainda mais comumente, de 4 a 25 átomos de carbono e de 3 a 25, mais comumente de 3 a 15 e, ainda mais comumente, de 3 a 10 heteroátomos. Os
 15 heteroátomos são comumente selecionados a partir de halogênio, oxigênio, enxofre, nitrogênio e fósforo. Dois heteroátomos nas Fórmulas I e II são os átomos de nitrogênio de anel diidropirazol; X^1 é halogênio e X^2 conterà pelo menos um heteroátomo.

Embora não haja limite definido para o tamanho de L e R
 20 (incluindo R^4), as unidades alquila opcionalmente substituídas em L e R (incluindo R^4) incluem comumente de 1 a 6 átomos de carbono, mais comumente de 1 a 4 átomos de carbono e, ainda mais comumente, de 1 a 2 átomos de carbono na cadeia alquila. As unidades alquenila e alquinila opcionalmente substituídas em L e R (incluindo R^4) incluem comumente de 2 a
 25 6 átomos de carbono, mais comumente de 2 a 4 átomos de carbono e, ainda mais comumente, de 2 a 3 átomos de carbono na cadeia alquenila ou alquinila.

Também não existe limite definido para o tamanho dos grupos relacionados para R^1 e R^2 , mas alquila, incluindo derivados tais como alcóxi e

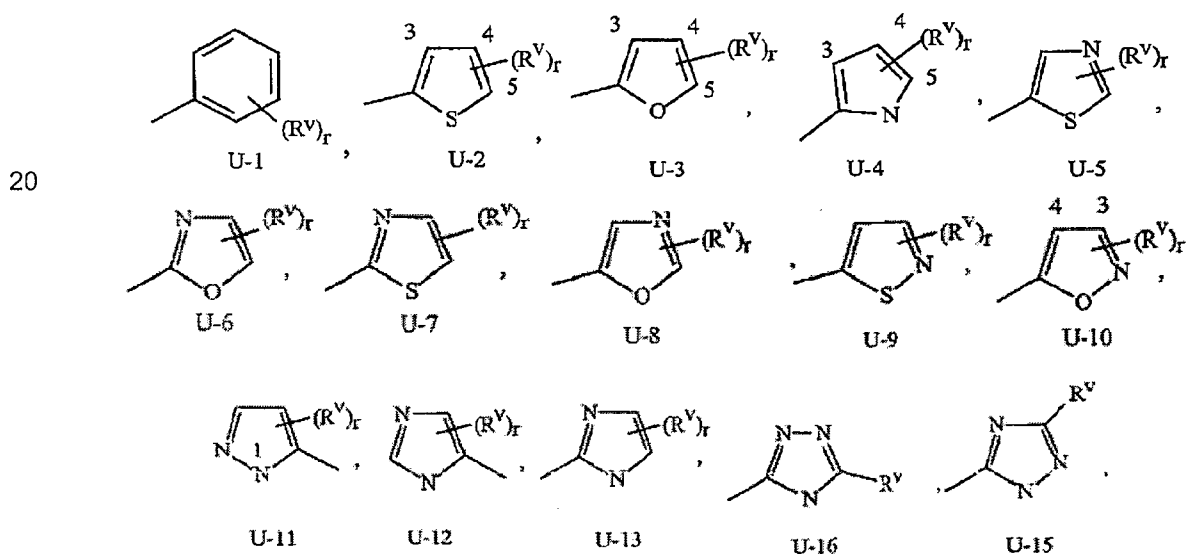
haloalquila, é comumente C_1-C_6 , mais comumente C_1-C_4 e, ainda mais comumente, C_1-C_2 .

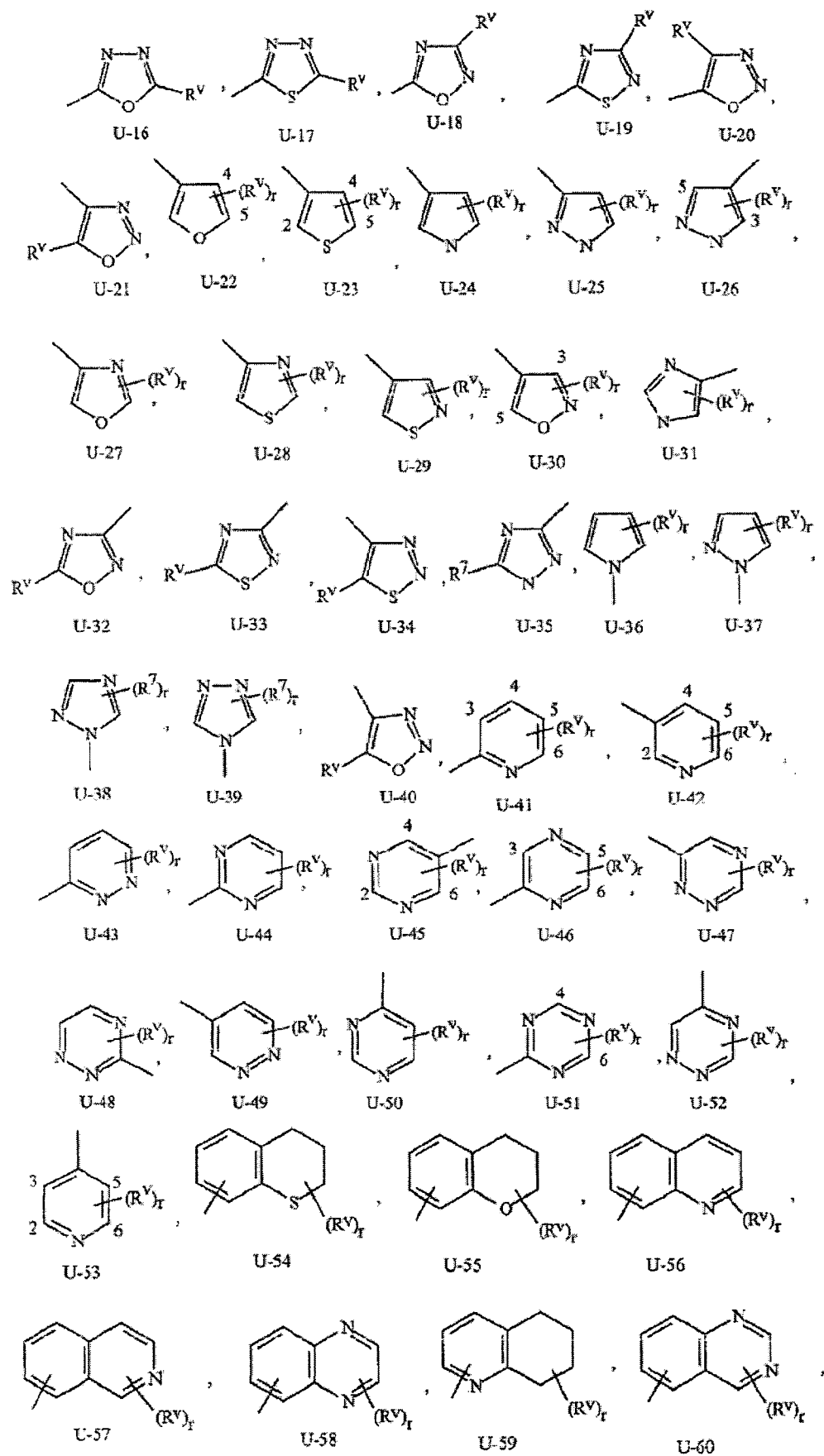
Conforme indicado acima, as unidades de carbono L, R e R^4 podem ser (dentre outras) um anel ou sistema de anéis aromáticos. Exemplos de anéis ou sistemas de anéis aromáticos incluem um anel fenila, anéis heteroaromáticos com 5 ou 6 membros, sistemas de anéis carbobicíclicos fundidos com 8, 9 ou 10 membros aromáticos e sistemas de anéis heterobicíclicos fundidos com 8, 9 ou 10 membros aromáticos, em que cada anel ou sistema de anéis é opcionalmente substituído. A expressão “opcionalmente substituído” em relação a essas unidades de carbono L e R refere-se a unidades de carbono que não são substituídas ou contêm pelo menos um substituinte diferente de hidrogênio. Estas unidades de carbono podem ser substituídas com tantos substituintes opcionais quantos puderem ser acomodados através da substituição de um átomo de hidrogênio com um substituinte diferente de hidrogênio sobre qualquer átomo de carbono ou nitrogênio disponível. Comumente, a quantidade de substituintes opcionais (quando presentes) varia de 1 a 4. Exemplo de fenila opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes é o anel ilustrado como U-1 na Ilustração 1, em que R^v é qualquer substituinte diferente de hidrogênio e r é um número inteiro de 0 a 4. Exemplos de sistemas de anéis carbobicíclicos fundidos com 8, 9 ou 10 membros aromáticos opcionalmente substituídos com 1 a 4 substituintes incluem um grupo naftila opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes ilustrados como U-85 e um grupo 1,2,3,4-tetraidronaftila opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes ilustrados como U-86 na Ilustração 1, em que R^v é qualquer substituinte e r é um número inteiro de 0 a 4. Exemplos de anéis heteroaromáticos com 5 ou 6 membros opcionalmente substituídos com 1 a 4 substituintes incluem os anéis U-2 até U-53 exibidos na Ilustração 1 em que R^v é qualquer substituinte e r é um número inteiro de 1 a 4. Exemplos de sistemas de anéis heterobicíclicos fundidos com 8, 9 ou 10 membros aromáticos opcionalmente substituídos com 1 a

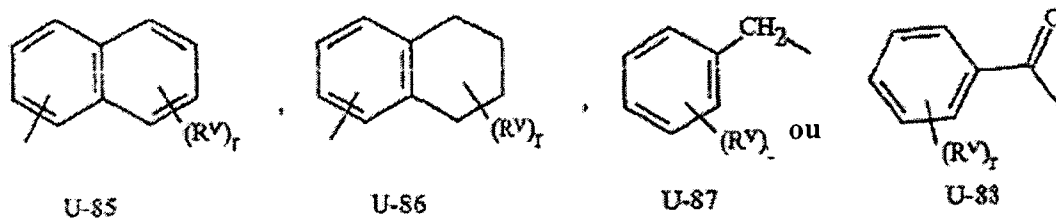
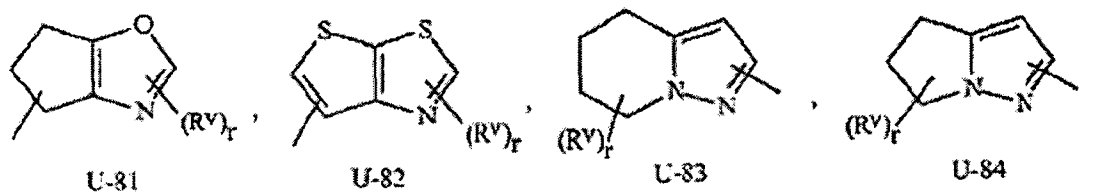
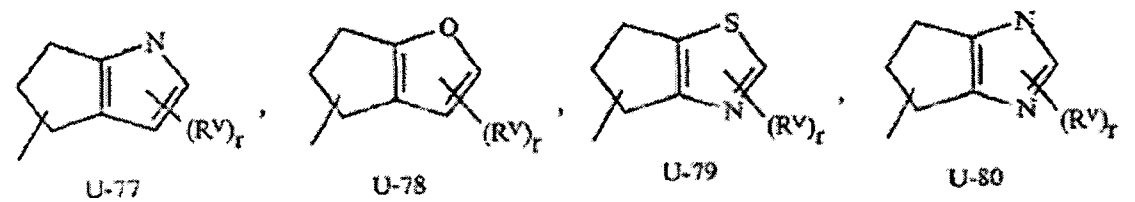
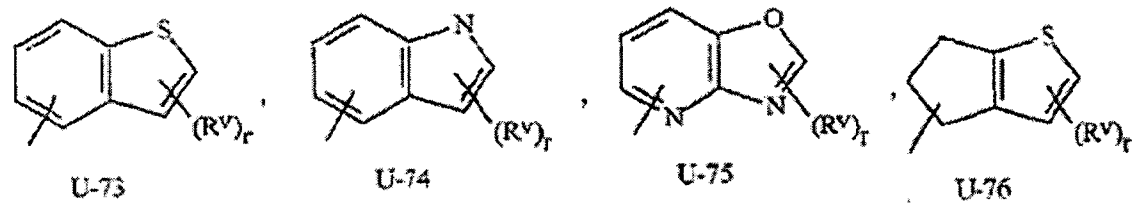
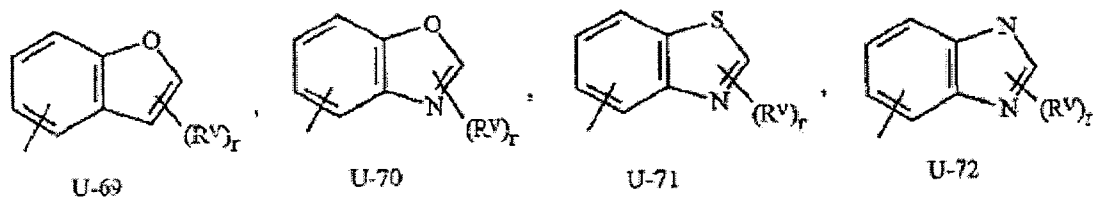
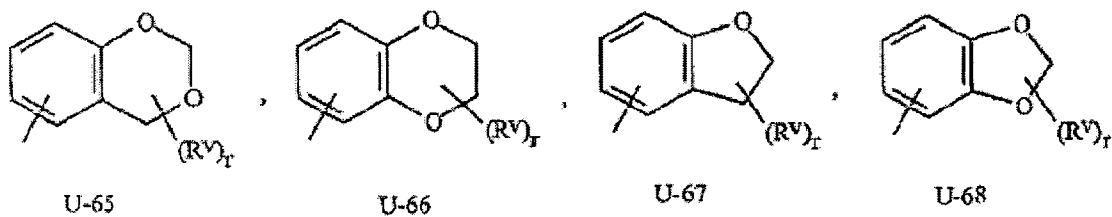
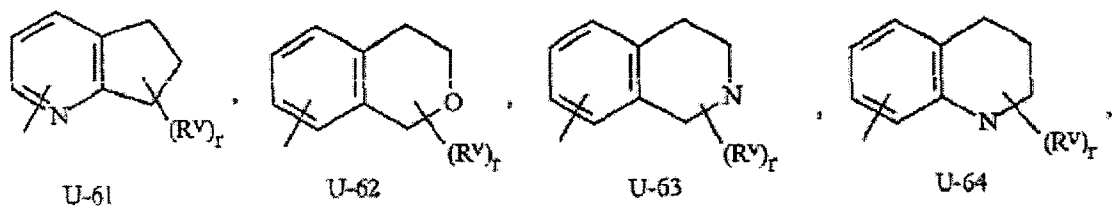
4 substituintes incluem U-54 até U-84 exibidos na Ilustração 1 em que R^v e qualquer substituinte e r é um número inteiro de 0 a 4. Outros exemplos de L e R incluem um grupo benzila opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes ilustrados como U-87 e um grupo benzoíla opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes exibidos como U-88 na Ilustração 1, em que R^v é qualquer substituinte e r é um número inteiro de 0 a 4.

Embora os grupos R^v sejam exibidos nas estruturas U-1 até U-85, observa-se que eles não necessitam estar presentes, pois são substituintes opcionais. Os átomos de nitrogênio que necessitam de substituição para preencher a sua valência são substituídos com H ou R^v . Observa-se que alguns grupos U somente podem ser substituídos com menos de quatro grupos R^v (por exemplo, U-14, U-15, U-18 até U-21 e U-32 até U-34 somente podem ser substituídos com um R^v). Observa-se que, quando o ponto de ligação entre $(R^v)_r$ e o grupo U for ilustrado como flutuante, $(R^v)_r$ pode ser ligado a qualquer átomo de carbono ou átomo de nitrogênio disponível do grupo U. Observa-se que, quando o ponto de ligação sobre o grupo U for ilustrado como flutuante, o grupo U pode ser ligado ao restante das Fórmulas I e II através de qualquer carbono disponível do grupo U por substituição de um átomo de hidrogênio.

ILUSTRAÇÃO 1







Conforme indicado acima, as unidades de carbono L, R e R⁴ podem ser (dentre outras) anéis heterocíclicos e carbocíclicos saturados ou parcialmente saturados, que podem ser ainda opcionalmente substituídos. A expressão “opcionalmente substituído” em relação a essas unidades de

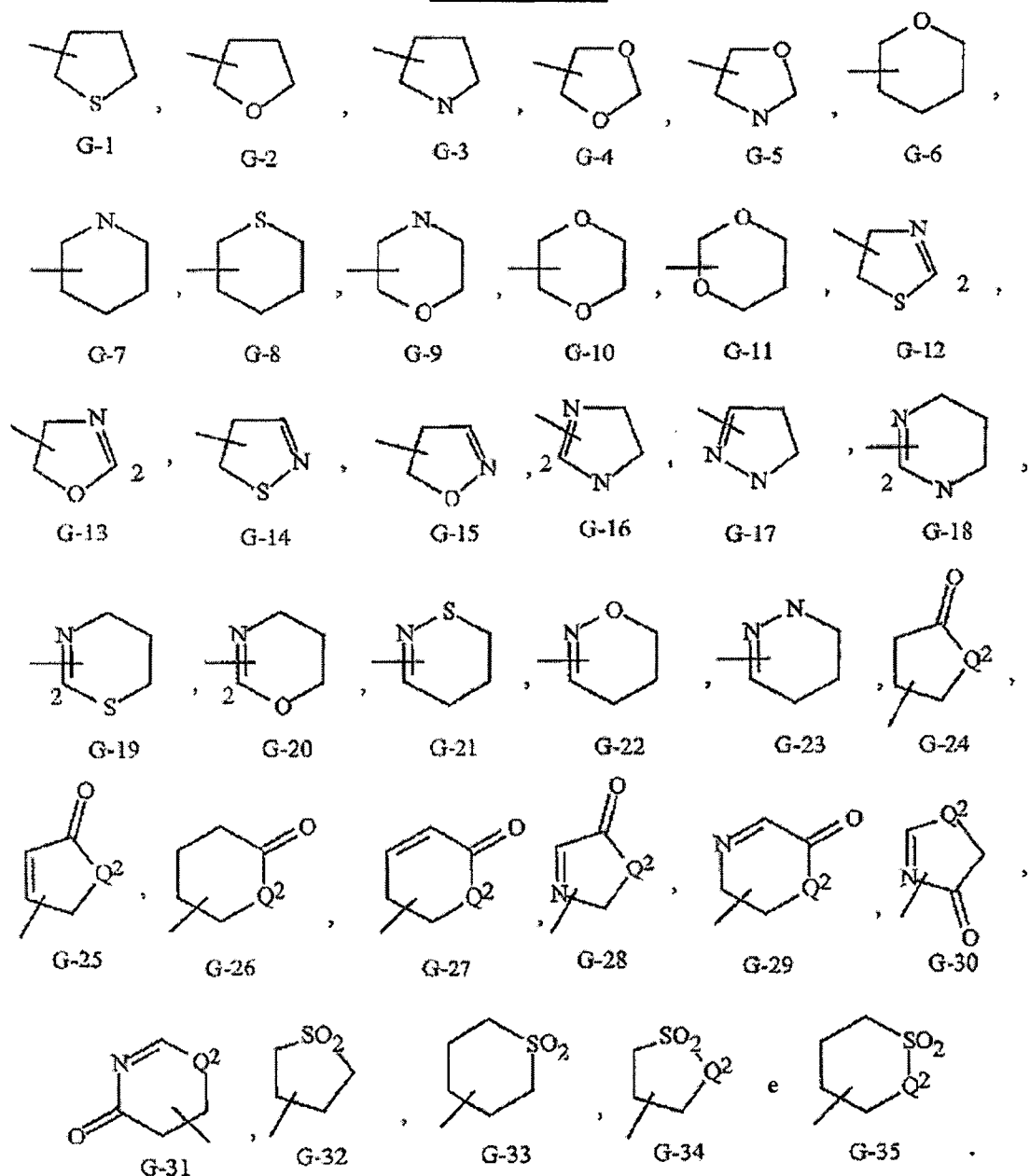
5 carbono L e R refere-se a unidades de carbono que não são substituídas ou contêm pelo menos um substituinte diferente de hidrogênio. Estas unidades de carbono podem ser substituídas com tantos substituintes opcionais quantos puderem ser acomodados através da substituição de um átomo de hidrogênio com um substituinte diferente de hidrogênio sobre qualquer

10 átomo de carbono ou nitrogênio disponível. Comumente, a quantidade de substituintes opcionais (quando presentes) varia de 1 a 4. Exemplos de anéis carbocíclicos saturados ou parcialmente saturados incluem cicloalquila C₃-C₈ opcionalmente substituído e cicloalquila C₃-C₈ opcionalmente substituído. Exemplos de anéis heterocíclicos saturados ou parcialmente

15 saturados incluem anéis heterocíclicos não-aromáticos com 5 ou 6 membros que incluem opcionalmente 1 ou 2 membros de anéis selecionados a partir do grupo que consiste em C(=O), SO ou S(O)₂, opcionalmente substituídos. Exemplos dessas unidades de carbono L e R incluem as ilustradas como G-1 até G-35 na Ilustração 2. Observa-se que, quando o ponto de ligação

20 sobre esses grupos G for ilustrado como flutuante, o grupo G pode ser ligado ao restante das Fórmulas I e II através de qualquer carbono ou nitrogênio disponível do grupo G por substituição de um átomo de hidrogênio. Os substituintes opcionais podem ser ligados a qualquer carbono ou nitrogênio disponível através da substituição de um átomo de

25 hidrogênio (ditos substituintes não são exibidos na Ilustração 2 pois são substituintes opcionais). Observa-se que, quando G compreender um anel selecionado a partir de G-24 até G-31, G-34 e G-35, Q² pode ser selecionado a partir de O, S, NH ou N substituído.

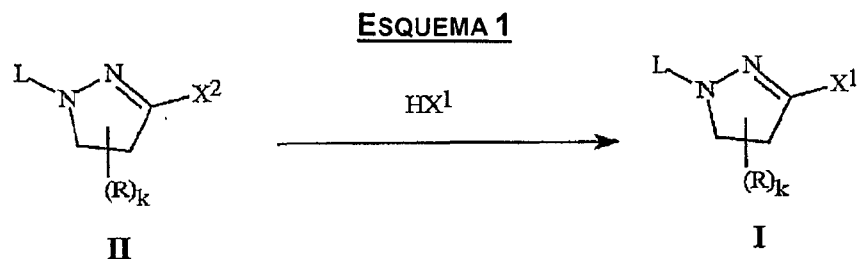
ILUSTRAÇÃO 2

Observa-se que as unidades de carbono L, R e R⁴ podem ser opcionalmente substituídas. Conforme observado acima, as unidades de carbono L e R podem comumente compreender, dentre outros grupos, um grupo U ou grupo G ainda opcionalmente substituído com 1 a 4 substituintes. Desta forma, as unidades de carbono L e R podem compreender um grupo U ou um grupo G selecionado a partir de U-1 até U-88 ou G-1 até G-35 e adicionalmente substituído por substituintes adicionais que incluem de 1 a 4

grupos U ou G (que podem ser idênticos ou diferentes) com o grupo U ou G central e grupos U ou G substituintes ainda opcionalmente substituídos. São de especial importância as unidades de carbono L que compreendem um grupo U opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes adicionais. L pode ser, por exemplo, o grupo U-41.

Conforme exibido no Esquema 1, segundo o método de acordo com a presente invenção, um 4,5-diidro-1*H*-pirazol de Fórmula II é colocado em contato com HX^1 para formar um composto 3-halo-4,5-diidro-1*H*-pirazol de Fórmula I diferente.

10



em que L, R, X^1 , X^2 e k são conforme descritos na descrição resumida da invenção.

A reação é conduzida em um solvente apropriado. Para melhores resultados, o solvente deverá ser não-nucleofílico, relativamente inerte para HX^1 e capaz de dissolver o composto de Fórmula II. Os solventes apropriados incluem dibromometano, diclorometano, ácido acético, acetato de etila e acetonitrila. A reação pode ser conduzida à pressão atmosférica ou próximo desta ou acima da pressão atmosférica em um recipiente de pressão. O material de partida HX^1 pode ser adicionado na forma de um gás à mistura reacional que contém o composto de Fórmula II e solvente. Quando X^2 no composto de Fórmula II for um halogênio tal como Cl, a reação é preferencialmente conduzida de tal forma que o HX^2 gerado pela reação seja removido através de aspersão ou outro meio apropriado. Alternativamente, o material de partida HX^1 pode ser dissolvido em primeiro lugar em um solvente

inerte no qual seja altamente solúvel (tal como ácido acético) antes do contato com o composto de Fórmula II, puro ou em solução. Além disso, quando X^2 no composto de Fórmula II for um halogênio tal como Cl, substancialmente mais de um equivalente de HX^1 (por exemplo, 4 a 10 equivalentes) é tipicamente necessário, dependendo do nível de conversão desejado. Um equivalente de HX^1 pode fornecer alta conversão quando X^2 for $OS(O)_mR^1$ ou $OP(O)_p(OR^2)_2$, mas, quando o composto de Fórmula II compreender pelo menos uma função básica (tal como heterociclo que contém nitrogênio), mais de um equivalente de HX^1 é tipicamente necessário. A reação pode ser conduzida entre cerca de 0 e 100°C, mais convenientemente próximo da temperatura ambiente (por exemplo, cerca de 10 a 40°C) e, de preferência, entre cerca de 20 e 30°C. A adição de um catalisador de ácido de Lewis (tal como brometo de alumínio para a preparação da Fórmula I em que X^1 é Br) pode facilitar a reação. O produto de Fórmula I é isolado através dos métodos habituais conhecidos dos técnicos no assunto, que incluem extração, destilação e cristalização.

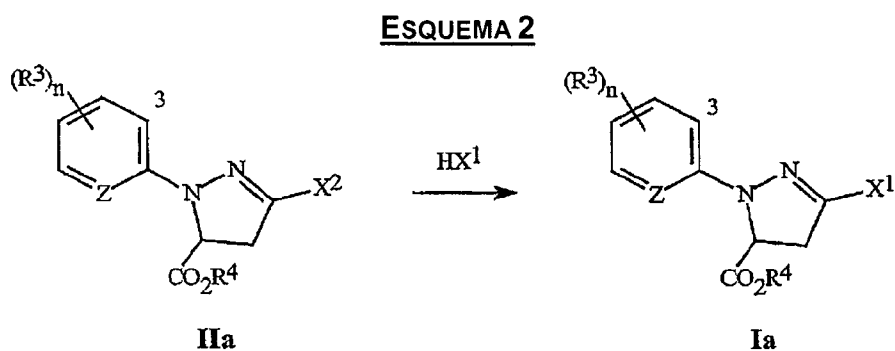
Para o método de acordo com a presente invenção, os compostos de partida preferidos incluem compostos de Fórmula II em que m é 2 e p é 1. Também são preferidos compostos de partida de Fórmula II em que X^2 é halogênio ou $OS(O)_mR^1$ (especialmente em que m é 2). São de maior preferência os compostos de partida de Fórmula II em que X^2 é Cl ou $OS(O)_mR^1$, m é 2 e R^1 é alquila C_1 - C_6 , CF_3 ou fenila opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de alquila C_1 - C_4 e, de maior preferência, R^1 é alquila C_1 - C_2 , fenila ou 4-metilfenila. Os métodos particularmente preferidos de acordo com a presente invenção incluem aqueles que utilizam um composto de partida de Fórmula II em que X^2 é Cl ou $OS(O)_2R^1$ e R^1 é metila, fenila ou 4-metilfenila. Os métodos especialmente preferidos de acordo com a presente invenção incluem aqueles que utilizam um composto de partida de Fórmula II em que X^2 é Cl ou $OS(O)_2R^1$ e R^1 é fenila ou

4-metilfenila.

Para o método de acordo com a presente invenção, os compostos de produtos preferidos incluem compostos de Fórmula I em que X^1 é Cl, Br ou I. Os compostos de produtos mais preferidos incluem compostos de Fórmula I em que X^1 é Cl ou Br. Os compostos de produtos de maior preferência incluem compostos de Fórmula I em que X^1 é Br. Realizações particularmente úteis do método de acordo com a presente invenção incluem a preparação de um composto de Fórmula I em que X^1 é Cl ou Br a partir de um composto de Fórmula II em que X^2 é $OS(O)_2R^1$, em que R^1 é, por exemplo, metila, fenila ou 4-metilfenila, de maior preferência, fenila ou 4-metilfenila.

Os métodos preferidos de acordo com a presente invenção incluem o método em que o composto de partida de Fórmula II é a Fórmula IIa e o composto de produto de Fórmula I é a Fórmula Ia conforme exibido no Esquema 2 abaixo.

15



em que X^1 e X^2 são conforme descritos para as Fórmulas I e II;

- cada R^3 é independentemente alquila C_1-C_4 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 , cicloalquila C_3-C_6 , haloalquila C_1-C_4 , haloalquenila C_2-C_4 , haloalquinila C_2-C_4 , halocicloalquila C_3-C_6 , halogênio, CN, NO_2 , alcóxi C_1-C_4 , haloalcóxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinila C_1-C_4 , alquilsulfonila C_1-C_4 , alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_2-C_8 , cicloalquilamino C_3-C_6 , (alquila C_1-C_4) (cicloalquila C_3-C_6)-amino, alquilcarbonila C_2-C_4 , alcóxicarbonila C_2-C_6 ,

alquilaminocarbonila C_2-C_6 , dialquilaminocarbonila C_3-C_8 ou trialquilsilila C_3-C_6 ,

- R^4 é H ou uma unidade carbono opcionalmente substituída;
- Z é N ou CR^5 ;
- R^5 é H ou R^3 ; e
- n é um número inteiro selecionado de 0 a 3.

5

Os técnicos no assunto reconhecerão que a Fórmula Ia é um subgênero da Fórmula I e a Fórmula IIa é um subgênero da Fórmula II.

Embora uma ampla variedade de unidades de carbono opcionalmente substituídas conforme já descrito seja útil como R^4 em ésteres de Fórmula Ia para o método do Esquema 2, R^4 é comumente um radical que contém até 18 átomos de carbono e selecionado a partir de alquila, alquenila e alquinila; e benzila e fenila, cada qual opcionalmente substituído por alquila e halogênio. De preferência, R^4 é alquila C_1-C_4 .

10

Merece observação o método exibido no Esquema 2, em que Z é N, n é 1 e R^3 é Cl ou Br e está localizado na posição 3. Também merece observação o método exibido no Esquema 2, em que X^2 é halogênio ou $OS(O)_2R^1$, particularmente, em que R^1 é metila, fenila ou 4-metilfenila. Também merece observação o método exibido no Esquema 2 em que X^1 é Br ou Cl e, mais especificamente, X^1 é Br. Merece observação específica o método exibido no Esquema 2 em que X^1 é Br, X^2 é Cl ou $OS(O)_mR^1$, m é 2 e R^1 é fenila ou 4-metilfenila.

15

20

Quando uma funcionalidade básica estiver presente no composto de Fórmula IIa (por exemplo, Z é N e/ou R^3 é alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino ou (alquil)(cicloalquil)-amino), tipicamente mais de um equivalente de HX^1 é necessário para conversão satisfatória, mesmo quando X^2 for $OS(O)_mR^1$ ou $OP(O)_p(OR^2)_2$. Quando Z for N, R^3 for diferente de alquilamino, dialquilamino, cicloalquilamino e (alquil)(cicloalquil)-amino e X^2 for $S(O)_2R^1$ na Fórmula IIa, obtém-se uma excelente conversão utilizando-se até

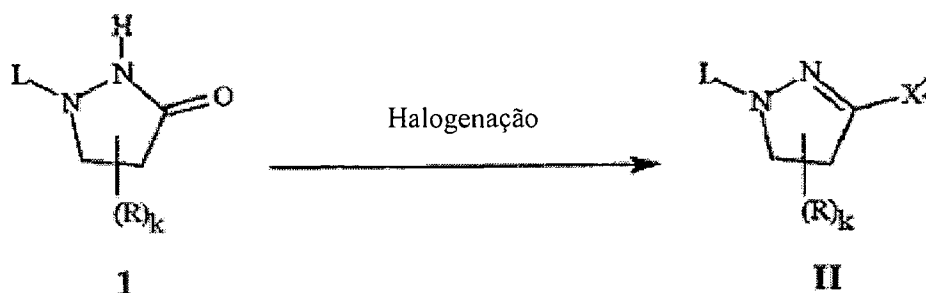
25

1,5 a 2 equivalentes de HX^1 .

Os compostos de partida de Fórmula II em que X^2 é halogênio podem ser preparados a partir de compostos correspondentes de Fórmula I conforme exibido no Esquema 3.

5

ESQUEMA 3



em que X^2 é halogênio e L, R e k são conforme definidos anteriormente.

O tratamento de um composto de Fórmula I com um reagente halogenante, normalmente na presença de um solvente, gera o composto halo correspondente de Fórmula II. Os reagentes halogenantes que podem ser utilizados incluem oxialetos de fósforo, trialetos de fósforo, pentaletos de fósforo, cloreto de tionila, dialottrialquilfosforanos, dialodifenilfosforanos, cloreto de oxalila, fosgênio, tetrafluoreto de enxofre e trifluoreto de (dietilamino)-enxofre. São preferidos oxialetos e pentaletos de fósforo. Para se obter uma conversão completa, deverão ser utilizados pelo menos 0,33 equivalentes de oxialetos de fósforo contra o composto de Fórmula 1 (ou seja, a razão molar entre oxialetos de fósforo e a Fórmula 1 é de pelo menos 0,33), preferencialmente, cerca de 0,33 a 1,2 equivalentes. Para se obter uma conversão completa, pelo menos 0,20 equivalentes de pentaletos de fósforo contra o composto de Fórmula 1 deverão ser utilizados, preferencialmente, cerca de 0,20 a 1,0 equivalentes. Os solventes típicos para esta halogenação incluem alcanos halogenados, tais como diclorometano, clorofórmio, clorobutano e similares, solventes aromáticos tais como benzeno, xileno,

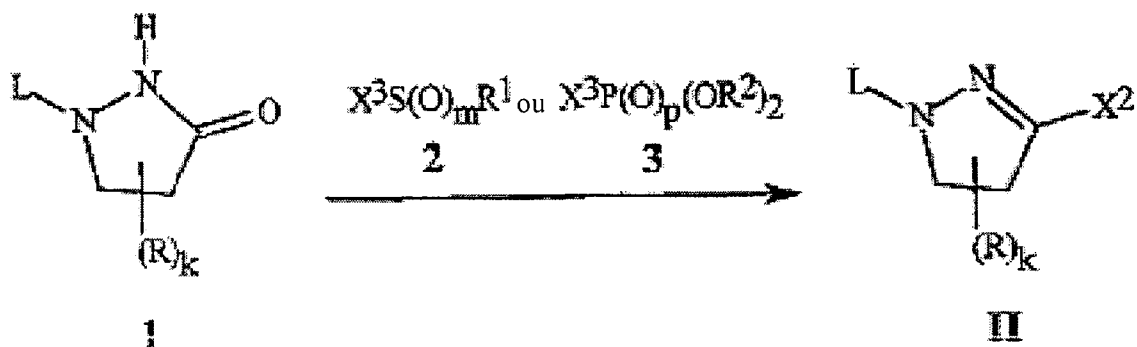
clorobenzeno e similares, éteres tais como tetrahidrofurano, *para*-dioxano dietiléter e similares, e solventes apróticos polares tais como acetonitrila, *N,N*-dimetilformamida e similares. Opcionalmente, pode ser adicionada uma base orgânica, tal como trietilamina, piridina, *N,N*-dimetilanilina ou similares.

5 A adição de um catalisador, tal como *N,N*-dimetilformamida, também é uma opção. É preferido o processo no qual o solvente é acetonitrila e uma base é ausente. Tipicamente, nem base, nem catalisador, são necessários ao utilizar-se o solvente acetonitrila. O processo preferido é conduzido através da mistura do composto de Fórmula 1 em acetonitrila. O reagente
10 halogenante é adicionado em seguida por um tempo conveniente e a mistura é mantida em seguida à temperatura desejada até completar-se a reação. A temperatura reacional encontra-se tipicamente entre cerca de 20°C até o ponto de ebulição de acetonitrila e o tempo reacional é tipicamente de menos de 2 horas. A massa reacional é neutralizada em
15 seguida com uma base inorgânica, tal como bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio e similares, ou uma base orgânica, tal como acetato de sódio. O produto desejado, um composto de Fórmula II, pode ser isolado através de métodos conhecidos dos técnicos no assunto, que incluem extração, cristalização e destilação.

20 Conforme exibido no Esquema 4, os compostos de partida de Fórmula II em que R^1 é $OS(O)_mR^1$ ou $OP(O)_p(OR^2)_2$ podem ser preparados de forma similar a partir de compostos correspondentes de Fórmula 1 através de contato com $X^3S(O)_mR^1$ (2) ou $X^3P(O)_p(OR^2)_2$ (3), respectivamente, em que X^3 é um grupo de partida de reação nucleofílica.
25 Haletos tais como Cl são particularmente úteis para X^3 . Também é útil para $X^3S(O)_mR^1$ que X^3 seja $OS(O)_mR^1$ (ou seja, a Fórmula 2 é $R^1S(O)_mOS(O)_mR^1$); X^3 sendo $OS(O)_mR^1$ é particularmente útil quando R^1 for CF_3 . Em vista da acessibilidade sintética e custo relativamente baixo,

geralmente, se prefere que X^3 seja Cl.

ESQUEMA 4

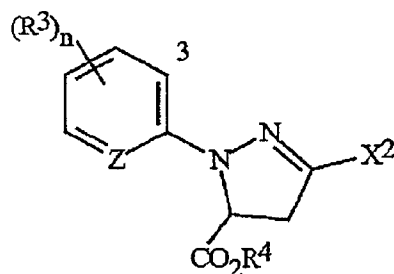


em que X^2 é $OS(O)_mR^1$ ou $OP(O)_p(OR^2)_2$, X^3 é um grupo de partida e L, R, R^1 , k, m e p são conforme definidos anteriormente.

- 5 Neste método, o composto de Fórmula 1 é colocado em contato com um composto de Fórmula 2 (quando X^2 for $OS(O)_mR^1$) ou de Fórmula 3 (quando X^2 for $OP(O)_p(OR^2)_2$), tipicamente na presença de um solvente e de uma base. Os solventes apropriados incluem diclorometano, tetrahydrofurano, acetonitrila e similares. As bases apropriadas incluem
- 10 aminas terciárias (tais como trietilamina e *N,N*-diisopropiletilamina) e bases iônicas, tais como carbonato de potássio e similares. Uma amina terciária é preferida como base. Pelo menos um equivalente (preferencialmente, um pequeno excesso, tal como de 5 a 10%) do composto de Fórmula 2 ou Fórmula 3 e a base relativa ao composto de Fórmula 1 é, geralmente,
- 15 utilizado para gerar uma conversão completa. A reação é tipicamente conduzida sob uma temperatura entre cerca de -50°C e o ponto de ebulição do solvente, mais comumente, entre cerca de 0°C e a temperatura ambiente (ou seja, cerca de 15 a 30°C). A reação é tipicamente completa entre cerca de 2 horas a vários dias; o andamento da reação pode ser
- 20 monitorado por métodos conhecidos dos técnicos no assunto, tais como cromatografia de camada fina e análise do espectro de NMR ^1H . A mistura reacional é trabalhada em seguida, tal como através de lavagem com água,

secagem da fase orgânica e evaporação do solvente. O produto desejado, um composto de Fórmula II, pode ser isolado através de métodos conhecidos dos técnicos no assunto, que incluem extração, cristalização e destilação.

5 Como a Fórmula IIa é um subgênero da Fórmula II, os compostos de Fórmula IIa podem ser preparados a partir de compostos correspondentes de Fórmula 1a, que é um subgênero de Fórmula 1, através dos métodos já descritos para os Esquemas 3 e 4.



IIa

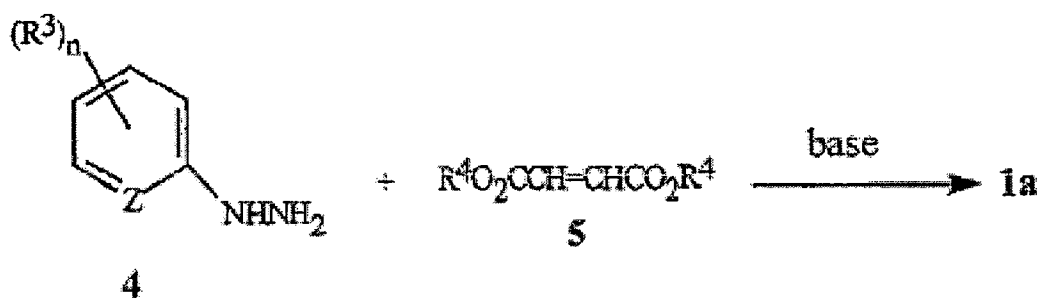
em que R^3 , R^4 , Z e n são conforme definidos para a Fórmula

10 IIa.

Os compostos de Fórmula 1 podem ser preparados através de uma grande variedade de metodologias sintéticas modernas conhecidas dos técnicos no assunto. Os compostos de Fórmula 1a podem ser preparados, por exemplo, a partir de compostos das Fórmulas 4 e 5, conforme descrito no

15 Esquema 5.

ESQUEMA 5



em que R^3 , R^4 , Z e n são conforme definidos para a Fórmula

Ila.

Neste método, um composto de hidrazina de Fórmula 4 é colocado em contato com um composto de Fórmula 5 (pode-se utilizar éster de fumarato ou éster de maleato ou uma mistura destes) na presença de
5 uma base e um solvente. A base é tipicamente um sal de alcóxido metálico, tal como metóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de sódio, etóxido de potássio, *terc*-butóxido de potássio, *terc*-butóxido de lítio e similares. Mais de 0,5 equivalentes de base contra o composto de Fórmula 4 deverão ser utilizados, preferencialmente, de 0,9 a 1,3 equivalentes. Mais de 1,0
10 equivalente do composto de Fórmula 5 deverão ser utilizados, preferencialmente, de 1,0 a 1,3 equivalentes. Podem ser utilizados solventes orgânicos próticos polares e apróticos polares, tais como álcoois, acetonitrila, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila e similares. Os solventes preferidos são álcoois tais como metanol e etanol.
15 Prefere-se especialmente que o álcool seja o mesmo que compõe o éster de fumarato ou maleato e a base de alcóxido. A reação é tipicamente conduzida através da mistura do composto de Fórmula 4 e da base no solvente. A mistura pode ser aquecida ou resfriada até uma temperatura desejada e o composto de Fórmula 5 é adicionado ao longo de um período
20 de tempo. Tipicamente, as temperaturas reacionais encontram-se entre 0°C e o ponto de ebulição do solvente utilizado. A reação pode ser conduzida sob uma pressão maior que a atmosférica, a fim de 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 permitido
25 pela transferência de calor. Os tempos de adição típicos encontram-se entre 1 minuto e 2 horas. A temperatura reacional e o tempo de adição ideais variam dependendo das identidades dos compostos de Fórmula 4 e de Fórmula 5. Após a adição, a mistura reacional pode ser mantida por algum

tempo à temperatura reacional. Dependendo da temperatura reacional, o tempo de espera necessário pode ser de 0 a 2 horas. Os tempos de espera típicos são de 10 a 60 minutos. A massa reacional pode ser acidulada em seguida através da adição de um ácido orgânico, tal como ácido acético e similares, ou um ácido inorgânico, tal como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e similares. Dependendo das condições reacionais e dos meios de isolamento, a função $-\text{CO}_2\text{R}^4$ no composto de Fórmula 1a pode ser hidrolisada em $-\text{CO}_2\text{H}$; a presença de água na mistura reacional, por exemplo, pode promover essa hidrólise. Caso seja formado ácido carboxílico ($-\text{CO}_2\text{H}$), ele pode ser convertido de volta em $-\text{CO}_2\text{R}^4$ em que R^4 é, por exemplo, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$, utilizando-se métodos de esterificação bem conhecidos no estado técnica. O produto desejado, um composto de Fórmula 1a, pode ser isolado através de métodos conhecidos dos técnicos no assunto, tais como cristalização, extração ou destilação.

Acredita-se que os técnicos no assunto, utilizando a descrição acima, possam utilizar a presente invenção até o máximo possível. Os Exemplos a seguir devem, portanto, ser interpretados como meramente ilustrativos e não-limitadores da descrição de nenhuma forma. As etapas dos Exemplos dados a seguir ilustram um procedimento para cada etapa em uma transformação sintética geral e o material de partida para cada etapa pode não haver sido necessariamente preparado através de uma realização preparativa específica cujo procedimento é descrito em outros Exemplos ou Etapas. Os percentuais são em peso, exceto os das misturas de solventes cromatográficos ou quando indicado em contrário. As partes e percentuais das misturas de solventes cromatográficos são em volume, a menos que indicado em contrário. Os espectros de NMR ^1H são relatados em ppm a partir de tetrametilsilano; “s” indica simples (singlet), “d” indica duplo (doublet), “t” indica triplo (triplet), “q” indica quádruplo (quartet), “m” indica

múltiplo (multiplet), “dd” indica dupla de duplas (doublet de doublets), “dt” indica dupla de triplas (doublet de triplets) e “br s” indica simples (singlet) amplo.

EXEMPLO 1

5 **PREPARAÇÃO DE 3-BROMO-1-(3-CLORO-2-PIRIDINIL)-4,5-DIIDRO-1H-PIRAZOL-5-CARBOXILATO DE ETILA ATRAVÉS DA SUBSTITUIÇÃO DE CLORO POR BROMO**
 ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 2-(3-CLORO-2-PIRIDINIL)-5-OXO-3-PIRAZOLIDINO-CARBOXILATO DE ETILA

Um frasco de 2 litros com 4 bocas equipado com
 10 agitador mecânico, termômetro, funil de adição, condensador de refluxo e entrada de nitrogênio foi carregado com etanol absoluto (250 ml) e uma solução etanólica de etóxido de sódio (21%, 190 ml, 0,504 mol). A mistura foi aquecida até refluxo a cerca de 83°C. Ela foi tratada em seguida com 3-cloro-2-(1H)-piridinona hidrazona (68,0 g, 0,474 mol). A mistura foi
 15 novamente aquecida até refluxo por um período de 5 minutos. A calda amarela foi então tratada gota a gota com maleato de dietila (88,0 ml, 0,544 mol) por um período de 5 minutos. A velocidade de refluxo aumentou notadamente durante a adição. Ao final da adição, todo o material de partida havia se dissolvido. A solução vermelha alaranjada resultante foi mantida
 20 sob refluxo por 10 minutos. Após resfriamento a 65°C, a mistura reacional foi tratada com ácido acético glacial (50,0 ml, 0,873 mol). Formou-se um precipitado. A mistura foi diluída em água (650 ml), causando a dissolução do precipitado. A solução laranja foi resfriada em banho de gelo. O produto começou a precipitar-se a 28°C. A calda foi mantida a cerca de 2°C por 2
 25 horas. O produto foi isolado através de filtração, lavado com etanol aquoso (40%, 3 x 50 ml) e seco em ar em seguida sobre o filtro por cerca de 1 hora. O composto de produto do título foi obtido na forma de um pó laranja claro altamente cristalino (70,3 g, rendimento de 55%). Nenhuma impureza

significativa foi observada através de NMR ^1H .

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

ETAPA B: PREPARAÇÃO DE 3-CLORO-1-(3-CLORO-2-PIRIDINIL)-4,5-DIIDRO-1H-

5

PIRAZOL-5-CARBOXILATO DE ETILA

A um frasco de 2 litros com 4 bocas equipado com agitador mecânico, termômetro, condensador de refluxo e entrada de nitrogênio, carregou-se acetonitrila (1000 ml), 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidinacarboxilato de etila (ou seja, o produto da Etapa A) (91,0 g, 0,337
10 mol) e oxicloreto de fósforo (35,0 ml, 0,375 mol). Mediante adição do oxicloreto de fósforo, a mistura autoaqueceu-se de 22 para 25°C e formou-se um precipitado. A calda amarela clara foi aquecida até refluxo a 83°C por um período de 35 minutos, mediante o qual o precipitado dissolveu-se. A solução laranja resultante foi mantida sob refluxo por 45 minutos, mediante o
15 qual tornou-se preta esverdeada. O condensador de refluxo foi substituído com uma cabeça de destilação e 650 ml de solvente foram removidos através de destilação. Um segundo frasco de 2 litros com 4 bocas equipado com agitador mecânico foi carregado com bicarbonato de sódio (130 g, 1,55 mol) e água (400 ml). A mistura reacional concentrada foi adicionada à calda
20 de bicarbonato de sódio ao longo de um período de 15 minutos. A mistura de duas fases resultante foi agitada vigorosamente por 20 minutos, quando cessou a evolução de gás. A mistura foi diluída com diclorometano (250 ml) e, em seguida, foi agitada por 50 minutos. A mistura foi tratada com um auxiliar de filtração de terra diatomácea Celite® 545 (11 g) e filtrada em
25 seguida para remover uma substância preta de alcatrão que inibiu a separação de fases. Como a separação do filtrado em fases distintas foi lenta, ele foi diluído com diclorometano (200 ml) e água (200 ml) e tratado com mais Celite® 545 (15 g). A mistura foi filtrada e o filtrado foi transferido

para um funil separador. A camada orgânica verde escura mais pesada foi separada. Uma camada de trapo (50 ml) foi novamente filtrada e adicionada em seguida à camada orgânica. A solução orgânica (800 ml) foi tratada com sulfato de magnésio (30 g) e sílica gel (12 g) e a calda foi agitada
 5 magneticamente por 30 minutos. A calda foi filtrada para remover o sulfato de magnésio e a sílica gel, que havia se tornado verde-azulada escura. O resíduo de filtragem foi lavado com diclorometano (100 ml). O filtrado foi concentrado em um evaporador rotatório. O produto consistiu de um óleo âmbar escuro (92,0 g, rendimento de 93%). As únicas impurezas apreciáveis
 10 observadas através de NMR ^1H foram 1% de material de partida e 0,7% de acetonitrila.

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

ETAPA C: PREPARAÇÃO DE 3-BROMO-1-(3-CLORO-2-PIRIDINIL)-4,5-DIIDRO-1H-

15

PIRAZOL-5-CARBOXILATO DE ÉTILA

Brometo de hidrogênio foi passado através de uma solução de 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-diidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etila (ou seja, o produto da Etapa B) (8,45 g, 29,3 mmol) em dibromometano (85 ml). Após 90 minutos, o fluxo de gás terminou e a mistura reacional foi
 20 lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio (100 ml). A fase orgânica foi seca e evaporada sob pressão reduzida para gerar o produto título na forma de um óleo (9,7 g, rendimento de 99%), que se cristalizou em repouso.

NMR ^1H (CDCl_3) δ 1,19 (t, 3H), 3,24 (1/2 de AB em padrão ABX, J =
 25 9,3, 17,3 Hz, 1H), 3,44 (1/2 de AB em padrão ABX, J = 11,7, 17,3 Hz, 1H), 4,18 (q, 2H), 5,25 (X de ABX, 1H, J = 9,3, 11,9 Hz), 6,85 (dd, J = 4,7, 7,7 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H).

EXEMPLO 2**PREPARAÇÃO DE 3-BROMO-1-(3-CLORO-2-PIRIDINIL)-4,5-DIIDRO-1H-PIRAZOL-5-****CARBOXILATO DE ETILA ATRAVÉS DA SUBSTITUIÇÃO DE TOSILATO POR BROMO****ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 1-(3-CLORO-2-PIRIDINIL)-4,5-DIIDRO-3-[[(4-METILFENIL)-****SULFONIL]-ÓXI]-1H-PIRAZOL-5-CARBOXILATO DE ETILA**

5

Trietilamina (3,75 g, 37,1 mmol) foi adicionada gota a gota a uma mistura de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidinocarboxilato de etila (ou seja, o produto do Exemplo 1, Etapa A) (10,0 g, 37,1 mmol) e cloreto de *para*-toluenossulfonila (7,07 g, 37,1 mmol) em diclorometano (100 ml) a 0°C. Foram

10 adicionadas porções adicionais de cloreto de *para*-toluenossulfonila (0,35 g, 1,83 mmol) e trietilamina (0,19 g, 1,88 mmol). A mistura reacional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agitada por uma noite. A mistura foi diluída em seguida com diclorometano (200 ml) e lavada com água (3 x 70 ml). A fase orgânica foi seca e evaporada para deixar o produto do título na forma de um óleo

15 (13,7 g, rendimento de 87%), que formou cristais lentamente. Produto recristalizado a partir de acetato de etila e hexanos fundiu a 99,5 até 100°C.

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

NMR ¹H (CDCl₃) δ 1,19 (t, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,12 (1/2 de AB em padrão ABX, *J* = 17,3, 9 Hz, 1H), 3,33 (1/2 de AB em padrão ABX, *J* = 17,5, 11,8 Hz, 1H), 4,16 (q, 2H), 5,72 (X de ABX, *J* = 9, 11,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 4,6, 7,7 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,56 (dd, *J* = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,01 (dd, *J* = 1,4, 4,6 Hz, 1H).

20

ETAPA B: PREPARAÇÃO DE 3-BROMO-1-(3-CLORO-2-PIRIDINIL)-4,5-DIIDRO-1H-

25

PIRAZOL-5-CARBOXILATO DE ETILA

Brometo de hidrogênio foi passado através de uma solução de 1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-diidro-3-[[(4-metilfenil)-sulfonil]-óxi]-¹H-pirazol-5-carboxilato de etila (ou seja, o produto da Etapa A) (5 g, 11,8 mmol) em

dibromometano (50 ml). Após cerca de 60 minutos, o fluxo de gás foi encerrado e a mistura reacional foi lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio (50 ml). A fase orgânica foi seca e evaporada sob pressão reduzida para gerar o produto do título na forma de um óleo (3,92 g, rendimento de 100%), que se
 5 cristalizou em repouso. O espectro de NMR ^1H do produto foi o mesmo relatado para o produto do Exemplo 1, Etapa C.

EXEMPLO 3

PREPARAÇÃO DE 3-BROMO-1-(3-CLORO-2-PIRIDINIL)-4,5-DIIDRO- ^1H -PIRAZOL-5-CARBOXILATO DE ETILA ATRAVÉS DE SUBSTITUIÇÃO DE SULFONATO DE BENZENO

10

POR BROMO

ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 1-(3-CLORO-2-PIRIDINIL)-4,5-DIIDRO-3-[(FENILSULFONIL)-ÓXI]- ^1H -PIRAZOL-5-CARBOXILATO DE ETILA

Trietilamina (1,85 g, 18,5 mmol) foi adicionada gota a gota por 1 hora a uma mistura de 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidinacarboxilato de
 15 etila (ou seja, o produto do Exemplo 1, Etapa A) (5,0 g, 18,5 mmol) e cloreto de benzenossulfonila (3,27 g, 18,5 mmol) em diclorometano (20 ml) a 0°C. Não se permitiu que a temperatura excedesse 1°C. Após agitação da mistura reacional por 2 horas adicionais, foi agregada uma porção adicional de cloreto de benzenossulfonila (0,5 g, 1,85 mmol). Em seguida, uma porção adicional de
 20 trietilamina (0,187 g, 1,85 mmol) foi adicionada gota a gota à mistura. Após agitação por mais 0,5 hora, a mistura foi repartida entre água (100 ml) e diclorometano (100 ml). A camada orgânica foi seca (MgSO_4) e evaporada para gerar o produto do título na forma de um sólido laranja (7,18 g, rendimento de 94%). O produto recristalizado a partir de acetato de etila e hexanos fundiu a
 25 84-85°C.

IR (nujol): 1737, 1639, 1576, 1448, 1385, 1346, 1302, 1233, 1211, 1188, 1176, 1088, 1032, 944, 910, 868, 946 cm^{-1} .

NMR ^1H (CDCl_3) δ 1,19 (t, 3H), 3,15 (1/2 do AB em padrão ABX, $J = 8,8, 17,3$

Hz, 1H), 3,36 (1/2 do AB em padrão ABX, $J = 11,8, 17,3$ Hz, 1H), 4,17 (q, 2H), 5,23 (X de ABX, $J = 8,8, 11,8$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 2,8, 4,8$ Hz, 1H), 7,71-7,55 (m, 4H), 8,01 (dd, $J = 1,6, 4,6$ Hz, 2H), 8,08 (dd, $J = 1,0, 2,6$ Hz, 2H).

ETAPA B: PREPARAÇÃO DE 3-BROMO-1-(3-CLORO-2-PIRIDINIL)-4,5-DIIDRO-¹H-

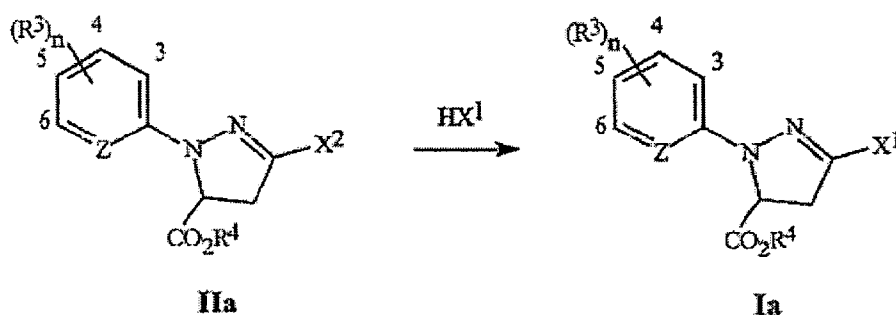
5

PIRAZOL-5-CARBOXILATO DE ETILA

Uma solução de 1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-diidro-3-[(fenilsulfonil)-óxi]-¹H-pirazol-5-carboxilato de etila (ou seja, o produto da Etapa A) (1,0 g, 2,44 mmol) em ácido acético (4 ml) foi adicionada a uma solução de brometo de hidrogênio em ácido acético (33%, 1,2 g, 4,89 mmol). Após cerca de 1 hora, a
10 mistura reacional foi adicionada a uma solução aquosa saturada de carbonato de hidrogênio e sódio (100 ml). A mistura foi extraída em seguida com acetato de etila (2 x 50 ml) e os extratos combinados foram secos (MgSO₄) e evaporados para fornecer o produto do título na forma de um óleo (0,69 g, rendimento de 85%), que se cristalizou lentamente. O espectro de NMR ¹H foi
15 o mesmo relatado para o produto do Exemplo 1, Etapa C.

Através dos procedimentos descritos no presente, juntamente com os métodos conhecidos no estado da técnica, os compostos de Fórmula II podem ser convertidos em compostos de Fórmula I, conforme ilustrado para as Fórmulas Ia e IIa na Tabela 1. As abreviações a seguir são utilizadas na
20 Tabela: *t* é terciário, *s* é secundário, *n* é normal, *i* é iso, Me é metila, Et é etila, Pr é propila, *i*-Pr é isopropila, *t*-Bu é butila terciária e Ph é fenila.

TABELA 1



X¹ é Br; X² é Cl

Z é N				Z é CH				Z é CCl				Z é CBr			
R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴
3-Cl	H	3-Br	H	3-Cl	H	3-Br	H	3-Cl	H	3-Br	H	3-Cl	H	3-Br	H
3-Cl	Me	3-Br	Me	3-Cl	Me	3-Br	Me	3-Cl	Me	3-Br	Me	3-Cl	Me	3-Br	Me
3-Cl	Et	3-Br	Et	3-Cl	Et	3-Br	Et	3-Cl	Et	3-Br	Et	3-Cl	Et	3-Br	Et
3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Br	<i>n</i> -Pr	3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Br	<i>n</i> -Pr	3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Br	<i>n</i> -Pr	3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Br	<i>n</i> -Pr
3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Br	<i>i</i> -Pr	3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Br	<i>i</i> -Pr	3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Br	<i>i</i> -Pr	3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Br	<i>i</i> -Pr
3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Br	<i>n</i> -Bu	3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Br	<i>n</i> -Bu	3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Br	<i>n</i> -Bu	3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Br	<i>n</i> -Bu
3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Br	<i>i</i> -Bu	3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Br	<i>i</i> -Bu	3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Br	<i>i</i> -Bu	3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Br	<i>i</i> -Bu
3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Br	<i>s</i> -Bu	3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Br	<i>s</i> -Bu	3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Br	<i>s</i> -Bu	3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Br	<i>s</i> -Bu
3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Br	<i>t</i> -Bu	3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Br	<i>t</i> -Bu	3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Br	<i>t</i> -Bu	3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Br	<i>t</i> -Bu

X¹ é Cl; X² é OS(O)₂Ph-4-Me

Z é N				Z é CH				Z é CCl				Z é CBr			
R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴	R ³	R ⁴
3-Cl	H	3-Br	H	3-Cl	H	3-Br	H	3-Cl	H	3-Br	H	3-Cl	H	3-Br	H
3-Cl	Me	3-Br	Me	3-Cl	Me	3-Br	Me	3-Cl	Me	3-Br	Me	3-Cl	Me	3-Br	Me
3-Cl	Et	3-Br	Et	3-Cl	Et	3-Br	Et	3-Cl	Et	3-Br	Et	3-Cl	Et	3-Br	Et
3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Br	<i>n</i> -Pr	3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Br	<i>n</i> -Pr	3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Br	<i>n</i> -Pr	3-Cl	<i>n</i> -Pr	3-Br	<i>n</i> -Pr
3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Br	<i>i</i> -Pr	3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Br	<i>i</i> -Pr	3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Br	<i>i</i> -Pr	3-Cl	<i>i</i> -Pr	3-Br	<i>i</i> -Pr
3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Br	<i>n</i> -Bu	3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Br	<i>n</i> -Bu	3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Br	<i>n</i> -Bu	3-Cl	<i>n</i> -Bu	3-Br	<i>n</i> -Bu
3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Br	<i>i</i> -Bu	3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Br	<i>i</i> -Bu	3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Br	<i>i</i> -Bu	3-Cl	<i>i</i> -Bu	3-Br	<i>i</i> -Bu
3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Br	<i>s</i> -Bu	3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Br	<i>s</i> -Bu	3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Br	<i>s</i> -Bu	3-Cl	<i>s</i> -Bu	3-Br	<i>s</i> -Bu
3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Br	<i>t</i> -Bu	3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Br	<i>t</i> -Bu	3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Br	<i>t</i> -Bu	3-Cl	<i>t</i> -Bu	3-Br	<i>t</i> -Bu

X¹ é Br; X² é OS(O)₂Me

R ³	R ⁴	Z	R ³	R ⁴	Z	R ³	R ⁴	Z	R ³	R ⁴	Z
3-Me	H	N	4-Me	H	CH	3-Br	H	N	3-CF ₃	H	N
5-Cl	Me	CH	3-OEt	Me	N	4-I	Me	CH	5-CF ₂ H	Me	CH
4- <i>n</i> -Bu	Et	N	2-OCF ₃	Et	N	3-CN	Et	CH	6-CH ₃	Et	N
5-NMe ₂	<i>n</i> -Pr	CH	3-ciclo-Pr	<i>n</i> -Pr	CH	3-NO ₂	<i>n</i> -Pr	CH	3-CH ₂ CF ₃	<i>n</i> -Pr	CH
3-OCH ₂ F	<i>i</i> -Pr	N	H	<i>i</i> -Pr	N	3-S(O) ₂ CH ₃	<i>i</i> -Pr	CH	6-cicloexil	<i>i</i> -Pr	CH
4-OCH ₃	<i>n</i> -Bu	CH	4-F	<i>n</i> -Bu	CCl	4-SCH ₃	<i>n</i> -Bu	CH	4-CH ₂ CH=CH ₂	<i>n</i> -Bu	CH

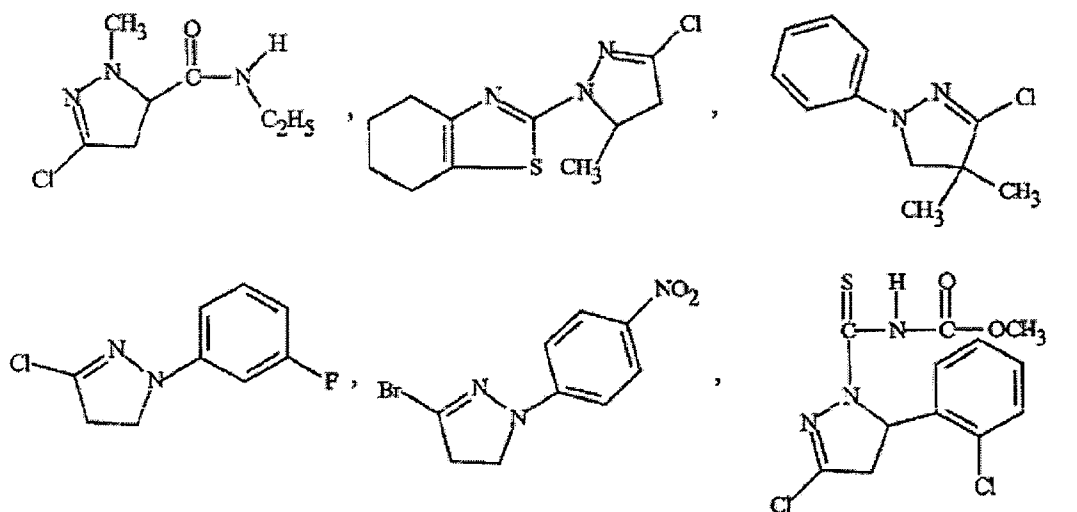
X¹ é Br

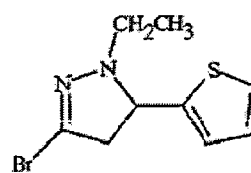
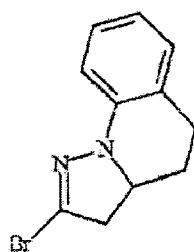
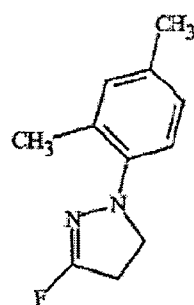
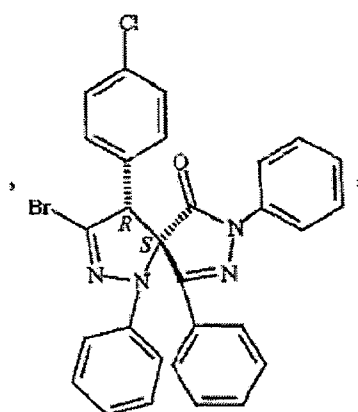
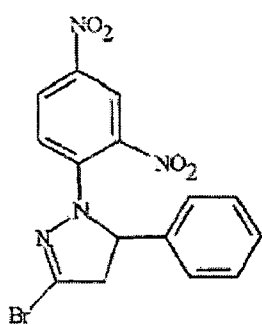
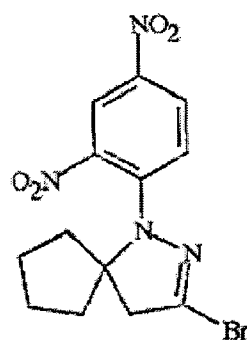
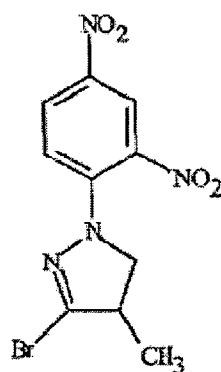
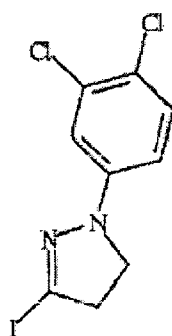
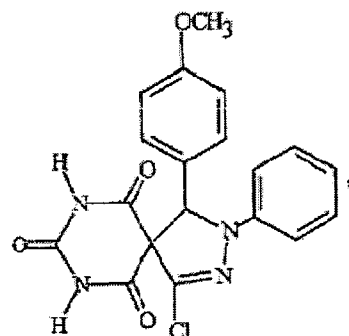
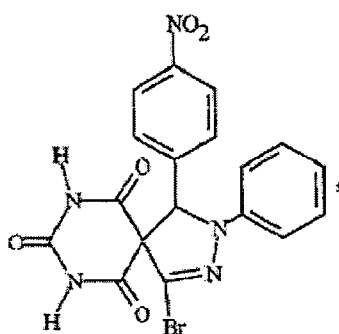
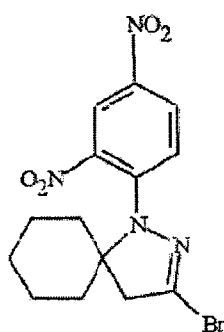
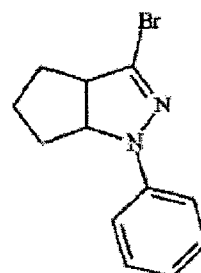
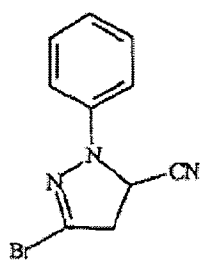
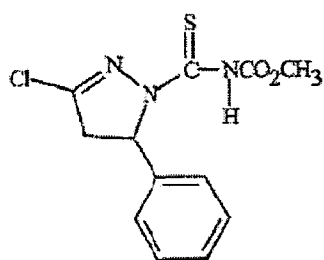
R ³	R ⁴	Z	X ²	R ³	R ⁴	Z	X ²
3-Cl	H	N	OS(O) ₂ Et	3-Cl	H	N	OS(O) ₂ CF ₃
3-Br	Me	CH	OS(O)Me	3-Br	Me	CH	OS(O) ₂ - <i>n</i> -Bu
3-Cl	Et	N	OP(O)(OMe) ₂	3-Cl	Et	N	OP(O)(O- <i>i</i> -Pr) ₂
3-Br	<i>n</i> -Pr	CH	OP(OMe) ₂	3-Br	<i>n</i> -Pr	CH	OS(O) ₂ Ph-2,4,6-tri-Me
3-Cl	<i>i</i> -Pr	N	OP(O)(OEt) ₂	3-Cl	<i>i</i> -Pr	N	OP(O)(OPh-4-Me) ₂
3-Br	<i>n</i> -Bu	CH	OP(O)(OPh) ₂	3-Br	<i>n</i> -Bu	CH	OS(O) ₂ Ph-4-Cl

O método de preparação de 3-halo-4,5-diidro-1*H*-pirazol de acordo com a presente invenção pode ser utilizado para preparar uma ampla variedade de compostos de Fórmula I que são úteis como intermediários para a preparação de agentes de proteção de culturas, produtos farmacêuticos e outros produtos de química fina. A Ilustração 3 relaciona exemplos de 3-halo-4,5-diidro-1*H*-pirazóis que podem ser preparados segundo o método de acordo com a presente invenção a partir de 4,5-diidro-1*H*-pirazóis correspondentes que contêm OS(O)_mR¹ (tal como OS(O)₂CH₃ ou OS(O)₂Ph), OP(O)_p(OR²)₂ (por exemplo, OP(O)(OMe)₂) ou um substituinte de halogênio diferente (tal como Cl substituindo Br ou Br substituindo Cl), incluindo 3-halo-4,5-diidro-1*H*-pirazóis que são úteis na preparação de produtos que possuem utilidade fungicida, herbicida ou reguladora do crescimento vegetal. Estes exemplos devem ser considerados ilustrativos, mas não limitadores, do escopo diverso de capacidade de aplicação do método de acordo com a presente invenção.

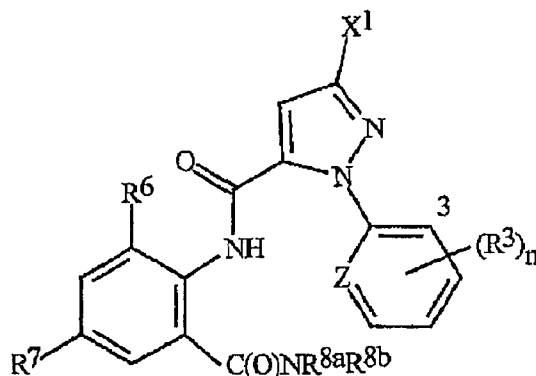
Outros compostos que podem ser preparados segundo o método de acordo com a presente invenção podem ser úteis para a preparação de produtos farmacêuticos, tais como antiinflamatórios, inibidores de alergias, anticonvulsivos, agentes sedativos etc.

ILUSTRAÇÃO 3





Dentre os compostos que podem ser preparados segundo o método de acordo com a presente invenção, os compostos de Fórmula Ia são, particularmente, úteis para a preparação de compostos de Fórmula III:



III

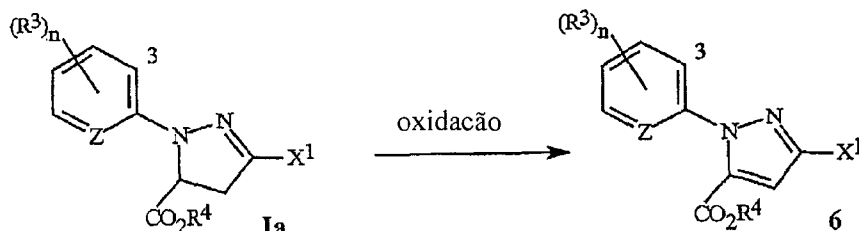
em que Z, X¹, R³ e n são definidos conforme acima; R⁶ é CH₃, F, Cl ou Br; R⁷ é F, Cl, Br, I ou CF₃; R^{8a} é alquila C₁-C₄; e R^{8b} é H ou CH₃. Preferencialmente, Z é N, n é 1 e R³ é Cl ou Br e encontra-se na posição 3.

Os compostos de Fórmula III são úteis como inseticidas, conforme descrito, por exemplo, no documento WO 01/70671, publicada em 27 de setembro de 2001, bem como na Patente US 60/324.173, depositado em 21 de setembro de 2001, Patente US 60/323.941, depositado em 21 de setembro de 2001, e Patente US 60/369.661, depositado em 2 de abril de 2002. A preparação de compostos de Fórmula 8 e de Fórmula III encontra-se descrita na Patente US 60/400352, depositado em 31 de julho de 2002 [BA9308 US PRV] e Patente US 60/446438, depositado em 11 de fevereiro de 2003 [BA9308 US PRV1] e integralmente incorporado à presente invenção como referência; bem como na Patente US 60/369.660, depositado em 2 de abril de 2002.

Os compostos de Fórmula III podem ser preparados a partir de compostos correspondentes de Fórmula Ia através dos processos descritos nos Esquemas 6 a 9.

Conforme ilustrado no Esquema 6, um composto de Fórmula Ia é tratado com um agente oxidante opcionalmente na presença de ácido.

ESQUEMA 6



em que R^3 , R^4 , Z, X^1 e n são conforme definidos anteriormente

5 para a Fórmula Ia.

Um composto de Fórmula Ia em que R^4 é alquila C_1 - C_4 é preferido como material de partida para esta etapa. O agente oxidante pode ser peróxido de hidrogênio, peróxidos orgânicos, persulfato de potássio, persulfato de sódio, persulfato de amônio, monopersulfato de potássio (tal como Oxone[®]) ou permanganato de potássio. Para se obter a conversão completa, pelo menos um

10 equivalente de agente oxidante contra o composto de Fórmula Ia deverá ser utilizado, preferencialmente, cerca de 1 a 2 equivalentes. Esta oxidação é tipicamente conduzida na presença de um solvente. O solvente pode ser um éter, tal como tetrahydrofurano, *para*-dioxano e similares, éster orgânico, tal como

15 acetato de etila, carbonato de dimetila e similares ou um orgânico aprótico polar tal como *N,N*-dimetilformamida, acetonitrila e similares. Os ácidos apropriados para uso na etapa de oxidação incluem ácidos inorgânicos, tais como ácido sulfúrico, ácido fosfórico e similares, e ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido benzóico e similares. O ácido, quando utilizado, deverá ser empregado em

20 mais de 0,1 equivalentes contra o composto de Fórmula Ia. Para se obter a conversão completa, 1 a 5 equivalentes de ácido podem ser utilizados. Para os compostos de Fórmula Ia em que Z é CR^5 , o oxidante preferido é peróxido de hidrogênio e a oxidação é preferencialmente conduzida na ausência de ácido. Para os compostos de Fórmula Ia em que Z é N, o oxidante preferido é

persulfato de potássio e a oxidação é, preferencialmente, conduzida na presença de ácido sulfúrico. A reação pode ser conduzida através da mistura do composto de Fórmula 1a no solvente desejado e, se utilizado, no ácido. O oxidante pode ser adicionado em seguida em uma velocidade conveniente. A temperatura reacional varia tipicamente de cerca de 0°C até o ponto de ebulição do solvente, a fim de se obter um tempo reacional razoável para completar a mesma, preferencialmente, menos de 8 horas. O produto desejado, um composto de Fórmula 6, pode ser isolado através de métodos conhecidos dos técnicos no assunto, que incluem extração, cromatografia, cristalização e destilação.

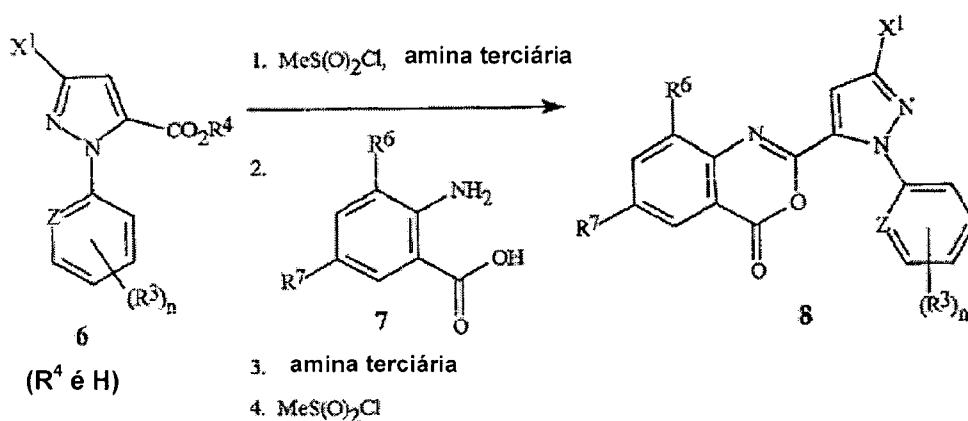
Os compostos de ácido carboxílico de Fórmula 6 em que R^4 é H podem ser preparados através de hidrólise a partir de compostos de éster correspondentes de Fórmula 6 em que, por exemplo, R^4 é alquila C_1 - C_4 . Compostos de éster carboxílico podem ser convertidos em compostos de ácido carboxílico através de diversos métodos que incluem clivagem nucleofílica sob condições anidras ou métodos hidrolíticos que envolvem o uso de ácidos ou bases (vide T. W. Greene e P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edição, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, Estados Unidos, 1991, págs. 224-269 para análise de métodos). Para os compostos de Fórmula 6, são preferidos métodos hidrolíticos catalisados por base. As bases apropriadas incluem hidróxidos de metais alcalinos (tais como lítio, sódio ou potássio). O éster pode ser dissolvido, por exemplo, em uma mistura de água e álcool tal como etanol. Mediante tratamento com hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, o éster é saponificado para fornecer o sal de sódio ou potássio do ácido carboxílico. Acidulação com um ácido forte, tal como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico, gera o ácido carboxílico de Fórmula 6 em que R^4 é H. O ácido carboxílico pode ser isolado através de métodos conhecidos dos técnicos no assunto, que incluem extração, destilação e cristalização.

O acoplamento de um ácido pirazolcarboxílico de Fórmula 6 em

que R^4 é H com um ácido antranílico de Fórmula 7 gera a benzoxazinona de Fórmula 8. No Esquema 7, uma benzoxazinona de Fórmula 8 é preparada diretamente através da adição sequencial de cloreto de metanossulfonila na presença de uma amina terciária tal como trietilamina ou piridina a um ácido pirazolcarboxílico de Fórmula 6, em que R^4 é H, seguida pela adição de um

5 ácido antranílico de Fórmula 7, seguida por uma segunda adição de amina terciária e cloreto de metanossulfonila.

ESQUEMA 7



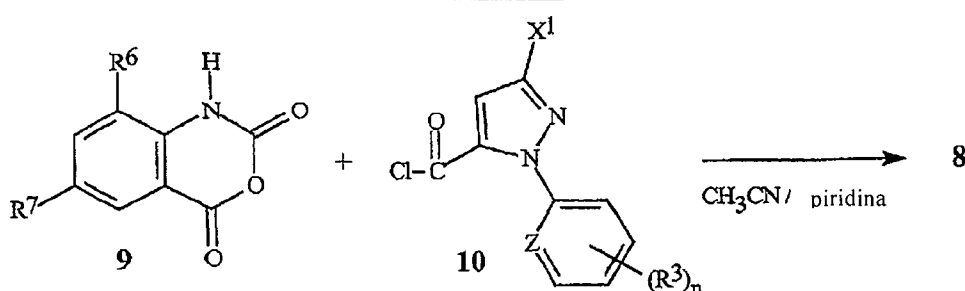
10 em que R^3 , R^6 , R^7 , X^1 , Z e n são conforme definidos para a Fórmula III.

Este procedimento, geralmente, gera bons rendimentos da benzoxazinona.

O Esquema 8 ilustra uma preparação alternativa para benzoxazinonas de Fórmula 8 que envolve o acoplamento de um cloreto ácido de pirazol de Fórmula 10 com um anidrido isatóico de Fórmula 9 para gerar a benzoxazinona de Fórmula 8 diretamente.

15

ESQUEMA 8

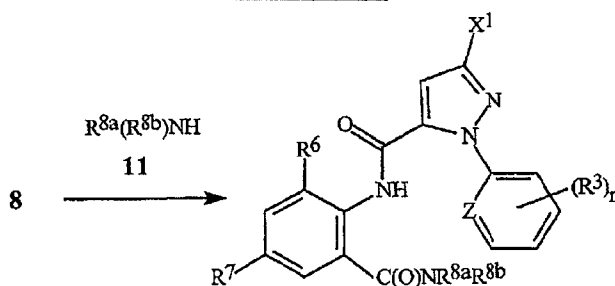


em que R^3 , R^6 , R^7 , X^1 , Z e n são conforme definidos para a Fórmula III.

Solventes tais como piridina ou piridina/acetonitrila são apropriados para esta reação. Os cloretos ácidos de Fórmula 10 são disponíveis a partir dos ácidos correspondentes de Fórmula 6 em que R^4 é H através de procedimentos conhecidos, tais como cloração com cloreto de tionila ou cloreto de oxalila.

Os compostos de Fórmula III podem ser preparados através da reação de benzoxazinonas de Fórmula 8 com alquilaminas C_1 - C_4 e (alquila C_1 - C_4)(metila)-aminas de Fórmula 11 conforme descrito no Esquema 9.

ESQUEMA 9



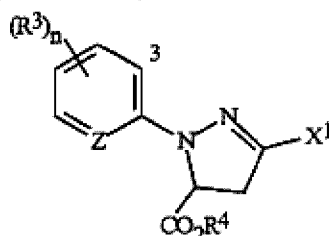
III

em que R^3 , R^6 , R^7 , R^{8a} , R^{8b} , X^1 , Z e n são conforme definidos anteriormente.

A reação pode ser realizada pura ou em uma série de solventes apropriados que incluem acetonitrila, tetrahydrofurano, dietiléter, diclorometano ou clorofórmio com temperaturas ideais que variam da temperatura ambiente à temperatura de refluxo do solvente. A reação geral de benzoxazinonas com aminas para produzir antranilamidas é bem documentada na literatura química. Para análise da química de benzoxazinona, vide Jakobsen et al., *Biorganic and Medicinal Chemistry* 2000, 8, 2095-2103 e referências ali mencionadas. Vide também Coppola, *J. Heterocyclic Chemistry*, 1999, 36, 563-588.

REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO 3-halo-4,5-diidro-1*H*-pirazol, que corresponde à Fórmula Ia:



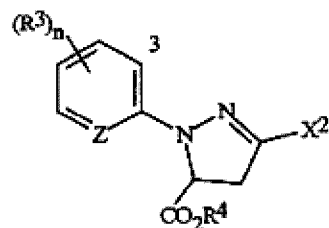
Ia

em que:

- 5 - X¹ é halogênio;
- cada R³ é independentemente alquila C₁-C₄, alquenila C₂-C₄, alquinila C₂-C₄, cicloalquila C₃-C₆, haloalquila C₁-C₄, haloalquenila C₂-C₄, haloalquinila C₂-C₄, halocicloalquila C₃-C₆, halogênio, CN, NO₂, alcóxi C₁-C₄, haloalcóxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfina C₁-C₄, alquilsulfonila C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₂-C₈, cicloalquilamino C₃-C₆, (alquila C₁-C₄)(cicloalquila C₃-C₆)-amino, alquilcarbonila C₂-C₄, alcoxicarbonila C₂-C₆, alquilaminocarbonila C₂-C₆, dialquilaminocarbonila C₃-C₈ ou trialquilsilila C₃-C₆;

- R⁴ é H ou alquila C₁-C₄;
- 15 - Z é N ou CH; e
- n é um número inteiro selecionado de 0 a 3;

caracterizado pelo fato de compreender o contato de um composto 4,5-diidro-1*H*-pirazol de Fórmula IIa:



IIa

20 em que

X^2 é $OS(O)_mR^1$, $OP(O)_p(OR^2)_2$ ou halogênio diferente de X^1 ;

- m é 1 ou 2;

- p é 0 ou 1;

- R^1 é selecionado a partir de alquila C_1-C_6 e haloalquila C_1-C_6 ; e

5 fenila opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de alquila C_1-C_6 e halogênio; e

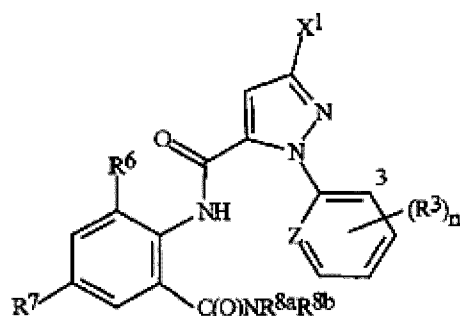
- cada R^2 é selecionado independentemente a partir de alquila C_1-C_6 e haloalquila C_1-C_6 ; e fenila opcionalmente substituída com 1 a 3 substituintes selecionados a partir de alquila C_1-C_6 e halogênio;

10 com um composto de fórmula HX^1 em presença de um solvente polar prótico ou aprótico.

2. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de Z ser N, n ser 1, e R^3 ser Cl ou Br e encontrar-se na posição 3.

3. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de X^1 ser Br, X^2 ser Cl ou $OS(O)_mR^1$, m ser 2, e R^1 ser fenila ou 4-metilfenila.

4. MÉTODO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, de Fórmula III:



III

em que:

20 - X^1 é halogênio;

- cada R^3 é independentemente alquila C_1-C_4 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 , cicloalquila C_3-C_6 , haloalquila C_1-C_4 , haloalquenila C_2-C_4 ,

haloalquinila C₂-C₄, halocicloalquila C₃-C₆, halogênio, CN, NO₂, alcóxi C₁-C₄, haloalcóxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinila C₁-C₄, alquilsulfonila C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₂-C₈, cicloalquilamino C₃-C₆, (alquila C₁-C₄)(cicloalquila C₃-C₆)-amino, alquilcarbonila C₂-C₄, alcoxicarbonila C₂-C₆,
 5 alquilaminocarbonila C₂-C₆, dialquilaminocarbonila C₃-C₈ ou trialquilsilila C₃-C₆;

- Z é N ou CH;

- R⁶ é CH₃, F, Cl ou Br;

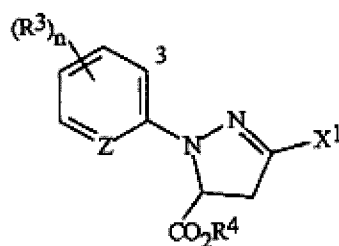
- R⁷ é F, Cl, Br, I ou CF₃;

- R^{8a} é alquila C₁-C₄;

10 - R^{8b} é H ou CH₃; e

- n é um número inteiro de 0 a 3;

caracterizado pelo fato de utilizar um composto de Fórmula Ia:



Ia

em que R⁴ é H ou alquila C₁-C₄; em que dito composto de Fórmula Ia é preparado através do método conforme descrito na reivindicação 1.

15 5. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de R⁴ ser alquila C₁-C₄.

6. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de Z ser N, n ser 1, e R³ ser Cl ou Br e encontrar-se na posição 3.

7. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado
 20 pelo fato de X¹ ser Br, X² ser Cl ou OS(O)_mR¹, m ser 2, e R¹ ser fenila ou 4-metilfenila.

RESUMO**“MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS”**

A presente invenção refere-se a um método para a preparação de composto 3-halo-4,5-diidro-1*H*-pirazol de Fórmula (I), que compreende o
5 contato com HX^1 , um composto 4,5-diidro-1*H*-pirazol diferente de Fórmula (II), em que X^1 é halogênio e L, R, k e X^2 são conforme definidos no relatório descritivo. A presente invenção também descreve a preparação de compostos de Fórmula (III) em que X^1 , R^3 , R^6 , R^7 , R^{8a} , R^{8b} e n são conforme definidos no relatório descritivo.