

021

Señora

Alix Carmenza Céspedes de Vergé

Jefe de División de Nuevas Creación

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-008465-00012-0000

Fecha: 2008-10-03 16:43:01 Dep: 2020 NULCRACION
Lc: 11 PATENTELIY Lva: 373 PASLNACIONALI
Act: 444 RLSPULSARLQUL Folios: 348

Referencia: Expediente No. 04.008.465

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Método para controlar una plaga particular de insectos por medio de la aplicación de compuestos de antranilamida"

Solicitante: E.I. du Pont de Nemours and Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 159
DEL 23 DE MAYO DE 2008, OFICIO NO. 6780 (EXAMEN DE FONDO)

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial 04-008465-00011-0000 de fecha 22 de agosto de 2008:

1. Objeciones del Examinador

1.1 De la solicitud de patente

1.1.1. El Examinador objeta las expresiones "tapón de una hoja"; "dieta de insecto"; "larva movida sobre la planta de ensayo así como el tapón de dieta"; "10% de daño de alimentación" y "sistemático".

1.1.2. Así mismo, el Examinador plantea que en la solicitud no se contemplan ejemplos

para las combinaciones que se pretenden proteger con la solicitud y que hacen falta ensayos que demuestren la eficiencia de las composiciones con respecto a las especies consideradas en el capítulo reivindicatorio.

1.1.3. En cuanto a las reivindicaciones 1 a 9, el Examinador considera que el método que se presenta en las mismas no se diferencia de una aplicación común de un compuesto plaguicida.

1.1.4. El Examinador considera que los compuestos de fórmula (I) se encuentran presentados de una forma muy general, con varios radicales que presentan diversos significados ya que se están contemplando varias funciones orgánicas para cada uno de los radicales.

1.1.5. De otra parte, el Examinador establece que el compuesto o agente biológicamente activo que está en combinación con los compuesto de fórmula (I), se selecciona de una amplia serie de compuestos reconocidos como plaguicidas. Ahora con respecto a los agentes biológicos, la invención también contempla una gran cantidad de estos agentes tales como bacilos turgensis, baculovirus, bacterias entomopatogénicas, virus y hongos. Por lo tanto, la solicitud se encuentra contemplando una gran cantidad de combinaciones en las cuales no se presentan de forma específica los componentes y tampoco se indica en forma clara las posibles combinaciones que se pretenden proteger.

1.1.6. El Examinador sugiere que se especifiquen las sales agrícolamente aceptables y los N-óxido que se derivan de la estructura de fórmula (I).

1.1.7. En cuanto a las reivindicaciones 6 a 9, el Examinador considera que no se delimita la materia que se desea proteger y carecen de condición y claridad.

1.1.8. Al respecto de la reivindicación 10, el Examinador establece que no se presentan ensayos suficientes que demuestren la eficiencia de las composiciones contra cada una de las especies presentadas.

1.1.9. Las reivindicaciones 11 y 12 presentan para el radical R7 cuatro diferentes anillos heteroaromáticos que darían lugar a compuestos diferentes.

1.1.10. En las reivindicaciones 13 a 16, se están presentando significados concisos para los radicales sustituyentes, el Examinador sugiere que estos significados se incluyan en la reivindicación 11.

1.1.11. La reivindicación 17 no presenta características del método por medio de las cuales se pueda diferenciar dicho método con respecto a una práctica agrícola rutinaria.

1.2 Unidad de Invención

1.2.1 El Examinador considera que la solicitud pretende proteger compuestos de fórmula (I) y compuestos de fórmula 10 que son diferentes estructuralmente, con lo cual no se puede establecer el concepto común inventivo.

1.2.2 Así mismo, se presentan las posibles composiciones de los compuestos de fórmula (I) con al menos un compuesto o agente biológicamente activo, y estas composiciones se presentan de una forma muy general y no es posible establecer específicamente los componentes que se encuentran conformándolas por lo que se estaría haciendo referencia a un gran número y variedad de composiciones, las cuales no presentan un concepto común y en este sentido carecen de unidad de invención.

1.3 Análisis de la Oposición

1.3.1. El Examinador establece que un documento citado por el opositor, no puede afectar la patentabilidad de la presente solicitud por cuanto la fecha de publicación de dicho documento es posterior al de la prioridad válidamente reclamada en el presente caso.

1.3.2. En cuanto al documento JP2001019691, el Examinador considera que, a pesar de las modificaciones a las reivindicaciones que hace el solicitante, este documento podría afectar la novedad de la presente invención, pero no presenta más observaciones sobre el particular.

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Claridad de la solicitud

2.1.1. En cuanto a las objeciones del Examinador respecto de unas expresiones utilizadas en el texto en español, el solicitante presenta un texto de la solicitud modificado en el cual se han cambiado las expresiones: "tapón de una hoja"; "dieta de insecto"; "larva movida sobre la planta de ensayo así como el tapón de dieta"; "10% de daño de alimentación" y "sistemático".

Para que la anterior modificación surta efecto, se presenta un formulario de modificación, un nuevo capítulo descriptivo y la tarifa establecida por ese Despacho para este trámite.

2.1.2. Sin embargo, sobre que la evaluación hecha en los ensayos A, B y C no es clara porque los resultados de los ensayos están dados en términos de protección de planta, pero la utilidad de los compuestos es matar insectos; respetuosamente dirijo la atención del Examinador a que el reporte de protección de planta o porcentaje de daño es uno de los muchos métodos comúnmente utilizados para cuantificar la actividad de compuestos activos insecticidamente. Los ensayos biológicos conllevan numerosas variables, muchas de las cuales dependen del insecto y la especie de planta utilizada en los ensayos. El conteo de insectos muertos es uno de los métodos para cuantificación de actividad insecticida. Sin embargo, en algunos casos, los insectos pueden dejar de alimentarse pero permanecer vivos por algún período de tiempo. En otras circunstancias, los insectos muertos son difíciles de contar, bien porque ellos son muy pequeños o, debido a su localización en o dentro de la planta. En estos casos es mejor determinar la cantidad de daño en la planta como una medida de la actividad insecticida, debido a que el daño en la planta está directamente relacionado con la salud y la alimentación del insecto.

Por esta razón es válida la evaluación hecha en los ensayos de la presente invención.

2.1.3. El Examinador considera que todas las posibles composiciones y mezclas no están debidamente sustentadas en la especificación; contrario a lo que expone el Examinador, en la especificación se muestran 19 ensayos los cuales deben ser suficientes para demostrar la eficacia de los compuestos bajo análisis.

De esta manera, las composiciones que se pretenden proteger en la presente invención si están debidamente sustentadas.

2.1.4. El Examinador plantea que las reivindicaciones 1 a 9 no indican las condiciones y la manera en la cual la solicitud se lleva a cabo y tampoco indica las dosis utilizadas.

Esta observación del Examinador no es correcta dado que los compuestos de la invención son novedosos y de esta manera los mismos hacen novedoso el método para controlar insectos. La rata de aplicación actual y la manera en la cual la aplicación se lleva a cabo dependerán de factores como la especie del insecto a ser controlado, el ciclo de vida del insecto, edad, tamaño, localización, época del año o planta huésped. Ejemplos específicos y guía para las cantidades y métodos de aplicación se describen en las páginas 194 a 202 y 221 a 226 de la especificación. Una persona con conocimientos en las técnicas de agricultura comunes (como un agricultor), sabrá cual es la mejor manera de aplicar estos compuestos y composiciones para obtener el control de la plaga deseado.

2.1.5. El solicitante desea eliminar la reivindicación 17 para efecto de agilizar el trámite de esta solicitud.

2.1.6. El solicitante desea retirar las reivindicaciones 11 a 16 relacionadas con los compuestos de formula 10, para que estas estén incluidas en la solicitud divisional que ahora presento.

2.2 Unidad de invención

2.2.1. El solicitante presenta una solicitud divisional para las reivindicaciones 11 a 16 y de esta manera superar la objeción de unidad de invención para estas reivindicaciones.

2.2.2. Adicionalmente las reivindicaciones 1 a 5, las cuales se relacionan con un método para utilizar los compuestos de formula 1, y las reivindicaciones 6 a 9 que se relacionan con un método para utilizar las composiciones que comprenden los compuestos de formula 1 y otros compuestos biológicamente activos, por supuesto que tienen unidad de invención. La característica común de todas estas reivindicaciones es precisamente los compuestos de formula 1, tanto solos como en combinación, para el control de insectos.

De esta manera, el solicitante insiste en la unidad de invención de las reivindicaciones que quedan en la presente solicitud.

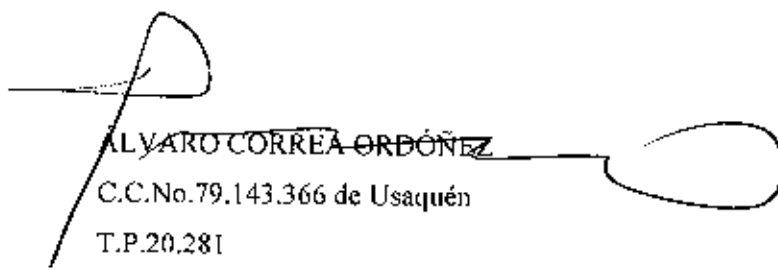
2.3 Ante las observaciones a la oposición de Tecnoquímicas S.A.

2.3.1. El solicitante concurre en la opinión del Examinador en cuanto a algunos de los documentos que cito el opositor como relevantes para esta invención, por cuanto eran posteriores a la fecha de la prioridad válidamente reclamada.

2.3.2. En cuanto a que el documento JP2001019691 podría afectar la novedad de la presente solicitud, se entiende que con la eliminación de las reivindicaciones 11 a 16 esta objeción fue superada para la presente solicitud.

3. En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,



ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

C.C.No.79.143.366 de Usaquén

T.P.20.281

Anexos: Capítulo descriptivo modificado
 Capítulo reivindicatorio modificado
 Formulario de modificación
 Recibo
 Solicitud de patente divisional

BOGATM/ROGPMIS-130153.DOC

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE

☐

Corrección de Error Material

x

Modificación de una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

Dirección: 1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898, Estados Unidos

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6o.

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366

TP 20.281

4

Numero de expediente

04.008.463

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada

Se hacen modificaciones a la traducción al español de la solicitud, en

respuesta a las objeciones del Examinador. De igual manera, se retiran las reivindicaciones 11-16 por cuanto las mismas harán parte de la solicitud divisional que ahora presento

6

Comprobante de Pago No. 08-68767

Fecha 29-AGO-08

7

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA

C.C. 79.143.366

T.P. 20.281

2008/016

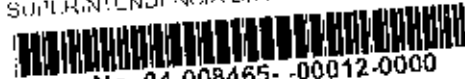
00908
828

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

REC : 201176389-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 68.777
FECHA : ABOGATO 29 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-008465- -00012-0000

Fecha: 2008-10-03 18:45:01 Dep: 2020 NULCRACION
Trs: 11 PATENTILYII Lvs: 3/9 FASINACIONAL
Act: 444 RLSPULSTARI QUL Folios: 348

FORMA DE ASIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. Pago	FECHA PGO	VR. PAGO
MARKER & ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	002704587	4872216	29/09/2008	50,361,700.00

FORMA DE DEPÓSITO

CANT. SERVICIOS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-03	CANCELACION DE MODALIDAD Y MODIFICACION	100,000.00
	12 MARCAS Y LEYAS COMERCIALES	100,000.00
	TOTAL :	100,000.00

VALOR: CIENTO TRECE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL Expediente No. _____

TITULO

METODO PARA CONTROLAR UNA PLAGA PARTICULAR DE INSECTOS
POR MEDIO DE LA APLICACIÓN DE COMPUESTOS DE ANTRANILAMIDA

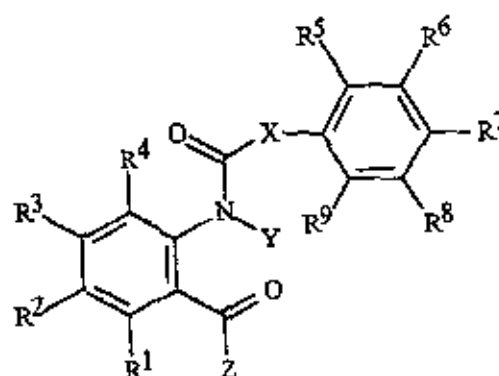
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con un método de uso de ciertas antranilamidas, sus N-óxidos, sales apropiadas para agricultura y composiciones, para el control de plagas de invertebrados tanto en el medio agronómico como no agronómico.

El control de plagas de invertebrados es extremadamente importante para lograr alta eficiencia en un cultivo. El daño por plagas de invertebrados en el crecimiento y almacenamiento de cultivos agronómicos puede causar una significativa merma en la productividad, resultando por lo tanto en costos más altos para el consumidor. El control de plagas de invertebrados es también importante en silvicultura, cultivos de invernadero, ornamentales, viveros, alimentos almacenados y productos de fibra, ganado, hogares y salud pública y animal. Muchos productos están comercialmente disponibles para estos

propósitos, pero continúa la necesidad de nuevos compuestos que sean más efectivos, menos costosos, menos tóxicos, ambientalmente seguros o que tengan diferentes modos de acción.

La patente NL 9202078 describe como insecticidas a los ácidos N-acil antranílicos derivados de la Fórmula i



i

En donde, entre otros,

X es un enlace directo;

Y es H o un alquilo C₁-C₆;

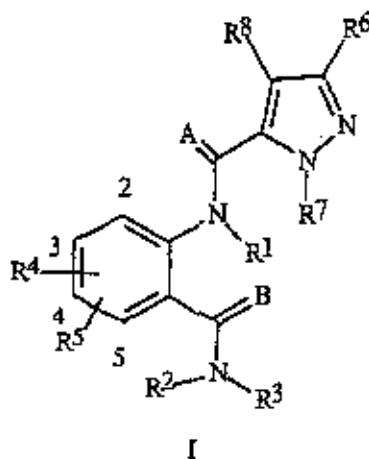
Z es NH₂, NH(alquilo C₁-C₇) o N(alquilo C₁-C₃)₂; y

R¹ hasta R⁹ son independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₆, fenilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆ o aciloxi C₁-C₇.

00011
831

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con un método para controlar plagas de insectos lepidópteros, homópteros, hemípteros, tisanópteros y coleópteros, el cual comprende poner en contacto a los insectos o su medio ambiente con una cantidad artropódicamente activa de un compuesto de Fórmula I, su N-óxido o una sal adecuada para la agricultura del mismo



en donde

A y B son independientemente O o S;

63212
032

R^1 es H, alquilo C_1-C_6 , alcoxicarbonilo C_2-C_6 o alquilcarbonilo C_2-C_6 ;

R^2 es H, o alquilo C_1-C_6 ;

R^3 es H; alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , o cicloalquilo C_3-C_6 , cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, CN, NO_2 , hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_2-C_4 , alquilsulfonilo C_3-C_4 , alcoxicarbonilo C_2-C_6 , alquilcarbonilo C_2-C_6 , trialquisililo C_3-C_6 , fenilo, fenoxi, anillos heteroaromáticos de 5- miembros, y anillos heteroaromáticos de 6- miembros; cada fenilo, fenoxi, anillo heteroaromático de 5- miembros, y anillo heteroaromático de 6- miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_4 , haloalquenilo C_2-C_4 , haloalquinilo C_2-C_4 , halocicloalquilo C_3-C_6 , halógeno, CN, NO_2 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , alquilsulfinilo C_1-C_4 , alquilsulfonilo C_1-C_4 , alquilamino C_3-C_4 , dialquilamino C_2-C_6 , cicloalquilamino C_3-C_6 , (alquil)(cicloalquil)amino C_4-C_8 , alquilcarbonilo C_2-C_4 , alcoxicarbonilo C_2-C_6 ,

03013
033

alquilaminocarbonilo C_2-C_6 , dialquilaminocarbonilo C_3-C_6 ,
y trialquilsilil C_3-C_6 ; alcoxicarbonilo C_2-C_6 , o
alquilcarbonilo C_2-C_6 ;

R^4 es H, alquilo C_1-C_6 , alquenil C_2-C_6 , alquinil C_2-C_6 ,
cicloalquil C_3-C_6 , haloalquil C_1-C_6 , CN, halógeno, alcoxi
 C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 o NO_2 ;

R^5 es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxialquilo
 C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , $C(O)R^{10}$, $CO_2 R^{10}$, $C(O)NR^{10}R^{11}$,
Halógeno, alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 , $NR^{10}R^{11}$,
 $N(R^{11})C(O)R^{10}$, $N(R^{11})CO_2R^{10}$ o $S(O)_nR^{12}$;

R^6 es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, CN,
alcoxi o haloalcoxi C_1-C_4 ;

R^7 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 ,
cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 ,
haloalquinilo C_2-C_6 o halocicloalquilo C_3-C_6 ; o

R^7 es un anillo fenilo, un anillo benzílico, un anillo
heteroaromático de 5 o 6 miembros, un sistema de anillo
naftílico o un sistema de anillo heterocíclico fusionado
de 8-, 9- o 10 miembros, cada anillo o sistema de anillos
opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes
independientemente seleccionados de R^9 ;

R^8 es H, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , halógeno, alcoxi
 C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4 ; cada R^9 es independientemente
alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 ,

834

cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₄, haloalquenilo C₂-C₄, haloalquinilo C₂-C₄, halocicloalquilo C₃-C₆, halógeno, CN, NO₂, alcoxi C₁-C₄, haloalcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄, alquilsulfinilo C₁-C₄, alquilsulfonilo C₁-C₄, alquilamino C₁-C₄, dialquilamino C₂-C₈, cicloalquilamino C₃-C₆, (alquil)(cicloalquil)amino C₄-C₈, alquilcarbonilo C₂-C₄, alcoxicarbonilo C₂-C₆, alquilaminocarbonilo C₂-C₆, dialquilaminocarbonilo C₃-C₈ o trialquilsilil C₃-C₆;

R¹⁰ es H, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄;

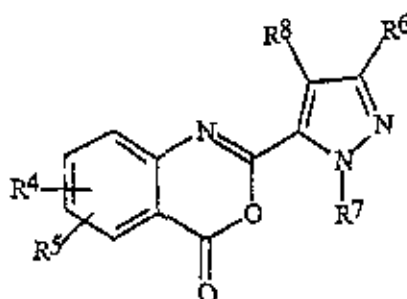
R¹¹ es H, alquilo C₁-C₄;

R¹² es alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄; y

n es 0, 1 o 2.

Esta invención también se relaciona con un método tal que cuando una plaga de invertebrados o su medio ambiente se pone en contacto con una composición que comprende una cantidad biológicamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o una composición que comprende un compuesto de Fórmula I y una cantidad biológicamente efectiva de al menos un compuesto biológicamente activo adicional.

Esta invención se relaciona además con un compuesto de benzoxazinona de Fórmula 10

07015
835

10

En donde

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ están definidos como anteriormente en la Fórmula I.

El compuesto de Fórmula 10 es utilizado como un intermediario sintético para la preparación de un compuesto de Fórmula I.

DETALLES DE LA INVENCIÓN

En las anteriores descripciones, el término "alquilo" usado ya sea solo o en palabras de compuestos tales como "alquiltio" o "haloalquilo" incluye alquilo de cadena recta o ramificada, tal como, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo o los diferentes isómeros butilo, pentilo o hexilo. "Alquenilo" incluye alquenos de cadena recta o

836 03216

ramificada tales como 1-propenilo, 2-propenilo, y los diferentes isómeros butenilo, pentenilo y hexenilo. "Alquenilo" también incluye polienos tales como 1,2-propadienilo y 2,4-hexadienilo. "Alquinilo" incluye alquinos de cadena recta o ramificada tales como 1-propinilo, 2-propinilo y los diferentes isómeros butinilo, pentinilo y hexinilo. "Alquinilo" también puede incluir mitades compuestas de múltiples triples enlaces tales como 2,5-hexadiinilo. "Alcoxi" incluye, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, y los diferentes isómeros butoxi, pentoxi y hexiloxi. "Alcoxialquilo" denota sustitución alcoxi sobre alquilo. Ejemplos de "alcoxialquilo" incluten CH_3OCH_2 , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$, y $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$. "Alquiltio" incluye mitades alquiltio de cadena ramificada o recta tales como metiltio, etiltio, y los diferentes isómeros propiltio, butiltio, pentiltio y hexiltio. "Cicloalquilo" incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "anillo heterocíclico" o "sistema de anillo heterocíclico" denota anillos o sistemas de anillos en los cuales por lo menos un átomo del anillo no es carbono y comprende de 1 a 4 heteroátomos independientemente

837

seleccionados del grupo que concite de nitrógeno, oxígeno y azufre, estipulado que cada anillo heterocíclico contiene no más que 4 nitrógenos, no más que 2 oxígenos y no más que 2 azufres. El anillo heterocíclico puede estar unido a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible por reemplazo de hidrógeno sobre dicho carbono o nitrógeno. El término "sistema de anillo aromático" denota carbociclos y heterociclos completamente insaturados en los cuales por lo menos un anillo del sistema de anillo policíclico es aromático (donde aromático indica que la regla de Hückel está satisfecha por el sistema de anillo). El término "anillo heteroatómico" denota anillos completamente aromáticos en los cuales por lo menos un átomo del anillo no es carbono y comprende de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, oxígeno y azufre, estipulado que cada anillo heterocíclico contiene no más que 4 nitrógenos, no más que 2 oxígenos y no más que 2 azufres (donde aromático indica que la regla de Hückel está satisfecha). El anillo heterocíclico puede estar unido a través de cualquier carbono o nitrógeno disponible por reemplazo de hidrógeno sobre dicho carbono o nitrógeno. El término "sistema de anillo heterocíclico aromático" incluye heterociclos

completamente aromáticos y heterociclos en los cuales por lo menos un anillo del sistema de anillo policíclico es aromático (donde aromático indica que la regla de Hückel está satisfecha). El término "sistema de anillo heterocíclico fusionado" incluye un sistema de anillo que comprende 2 anillos fusionados en los cuales por lo menos un átomo del anillo no es carbono y puede ser aromático o no aromático, como se definió antes.

El término "halógeno", ya sea solo o en palabras de compuestos tales como "haloalquilo" incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Además, cuando se utiliza en palabras de compuestos tales como "haloalquilo", dicho alquilo puede estar parcial o completamente sustituido con átomos de halógeno los cuales pueden ser el mismo o diferentes. Ejemplos de "haloalquilos" incluyen F_3C , $ClCH_2$, CF_3CH_2 y CF_3CCl_2 . Los términos "haloalquenilo", "haloalquinilo", "haloalcoxi", y semejantes, están definidos análogamente al término "haloalquilo". Ejemplos de "haloalquenilo" incluyen $(Cl)_2C=CHCH_2$ y $CF_3CH_2CH=CHCH_2$. Ejemplos de "haloalquinilo" incluyen $HC\equiv CCHCl$, $CF_3C\equiv C$, $CCl_3C\equiv C$ y $FCH_2C\equiv CCH_2$. Ejemplos de "haloalcoxi" incluyen CF_3O , CCl_3CH_2O , $HCF_2CH_2CH_2O$ y CF_3CH_2O .

El número total de átomos de carbono en un grupo sustituyente está indicado por el prefijo "C_i-C_j" donde i y j son números de 1 a 8. Por ejemplo, alquilsulfonilo C₁-C₄ designan al metilsulfonilo hasta butilsulfonilo; alcoxialquilo C₂ designan al CH₃OCH₂; alcoxialquil C₃ designan, por ejemplo, al CH₃CH(OCH₃), CH₃OCH₂CH₂ o CH₃CH₂OCH₂; y alcoxialquilo C₄ designa los varios isómeros de un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi conteniendo un total de cuatro átomos de carbono, ejemplos que incluyen al CH₃CH₂CH₂OCH₂ y CH₃CH₂OCH₂CH₂. En lo anteriormente descrito, cuando un compuesto de Fórmula I comprende un anillo heterocíclico, todos los sustituyentes están unidos a este anillo a través de cualquier carbono o nitrógeno disponibles por reemplazo de un hidrógeno sobre dicho carbono o nitrógeno.

El término "opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes" indica que una a tres de las posiciones disponibles sobre el grupo puede ser sustituida. Cuando un grupo contiene un sustituyente que puede ser hidrógeno, por ejemplo R⁶, entonces, cuando este sustituyente se toma como hidrógeno, se reconoce que éste es equivalente a dicho grupo siendo no sustituido.

Los compuestos de Fórmula I pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diferentes estereoisómeros incluyen enantiómeros, diasterómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Una persona entrenada en la técnica apreciaría que un estereoisómero puede ser más activo y/o puede exhibir efectos beneficiosos cuando esta enriquecido con respecto al otro estereoisómero(s) o cuando esta separado del otro estereoisómero(s). Adicionalmente, el técnico entrenado sabe como separar, enriquecer, y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula I pueden estar presentes como una mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales, o como una forma ópticamente activa. Similarmente, los compuestos de Fórmula 10 pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diferentes estereoisómeros incluyen enantiómeros, diasterómeros, atropisómeros e isómeros geométricos. Una persona entrenada en la técnica apreciaría que un estereoisómero de un compuesto de Fórmula 10 puede ser más útil en la preparación de un estereoisómero específico de Fórmula I. Adicionalmente, el técnico entrenado sabe como separar, enriquecer, y/o preparar selectivamente dichos estereoisómeros. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula 10 pueden estar presentes como una

mezcla de estereoisómeros, estereoisómeros individuales, o como una forma ópticamente activa.

Las sales de los compuestos de Fórmula I incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como los ácidos bromhídrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, acético, butírico, fumárico, láctico, maléico, masónico, oxálico, propiónico, salicílico, tartárico, 4-toluenosulfónico o valérico.

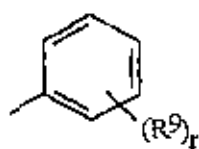
Como se vio antes, R^7 es (entre otros) un fenilo, un bencilo, un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros, un sistema de anillo naftílico o un sistema de anillo heterobicíclico aromático fusionado de 8-, 9- o 10- miembros, cada anillo o sistema de anillo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^9 . El término "opcionalmente sustituido" en conexión con esos grupos R^7 , se refiere a grupos que no están sustituidos o tienen al menos un sustituyente diferente al hidrógeno que no suprime la actividad en el control de plagas de invertebrados poseída por el análogo no sustituido. Nótese también que J-1 hasta J-4 más abajo, designan anillos heteroaromáticos de 5- o 6- miembros. Un ejemplo

842

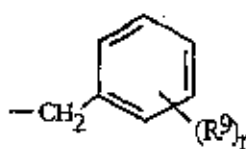
de un anillo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^9 es el anillo ilustrado como J-5 en el Apartado 1, donde r es un entero de 0 a 3. Un ejemplo de un anillo bencílico opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^9 es el anillo ilustrado como J-6 en el Apartado 1, donde r es un entero de 0 a 3. Un ejemplo de un sistema de anillo naftílico opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^9 es ilustrado como J-59 en el Apartado 1, donde r es un entero de 0 a 3. Ejemplos de un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^9 incluyen los anillos J-7 hasta J-58 ilustrados en el Apartado 1, donde r es un entero de 0 a 3. Obsérvese que J-7 hasta J-26 son ejemplos de J-1, J-27 hasta J-41 son ejemplos de J-2, y J-46 hasta J-58 son ejemplos de J-3 y J-4. Los átomos de nitrógeno que requieren sustitución para llenar sus valencias están sustituidos con H o R^9 . Obsérvese que algunos grupos J solamente pueden estar sustituidos con menos de 3 R^9 grupos (esto es, J-19, J-20, J-23 hasta J-26 y J-37 hasta J-40 solamente pueden estar sustituidos con un R^9). Ejemplos de sistemas de anillos heterobicíclicos aromáticos fusionados de 8-, 9- o 10- miembros opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^9 incluyen J-60 hasta J-90 ilustrados en el Apartado 1 donde r es un entero de 0 a 3. Aunque los grupos R^9 son mostrados en las

estructuras J-5 hasta J-90, se observa que ellos no necesitan estar presentes ya que son sustituyentes opcionales. Obsérvese que cuando el punto de unión entre $(R^9)_x$ y el grupo J está ilustrado como flotante, $(R^9)_x$ puede estar unido a cualquier átomo de carbono disponible del grupo J. Obsérvese que cuando el punto de unión sobre el grupo J está ilustrado como flotante, el grupo J puede estar unido a la parte restante de la Fórmula I a través de cualquier carbono disponible del grupo J por reemplazo de un átomo de hidrógeno.

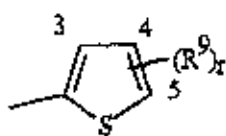
Apartado 1



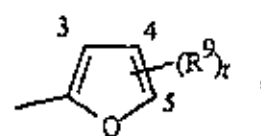
J-5



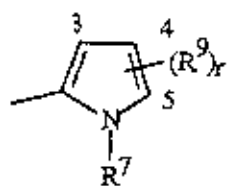
J-6



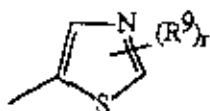
J-7



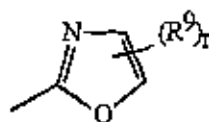
J-8



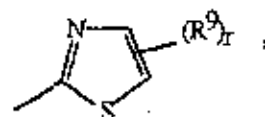
J-9



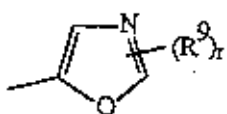
J-10



J-11



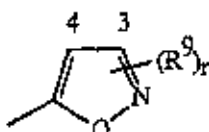
J-12



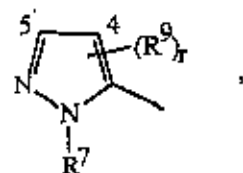
J-13



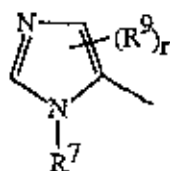
J-14



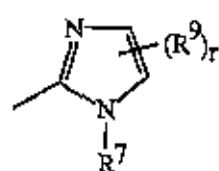
J-15



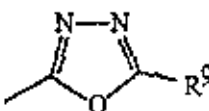
J-16



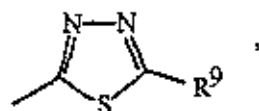
J-17



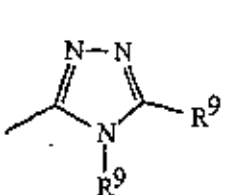
J-18



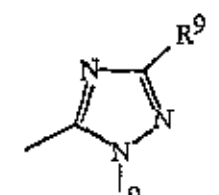
J-19



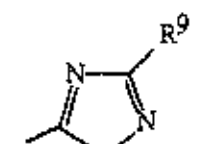
J-20



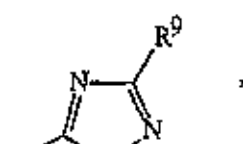
J-21



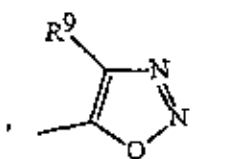
J-22



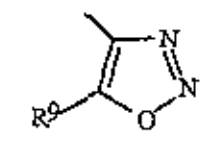
J-23



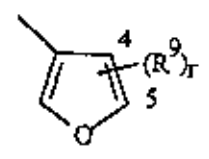
J-24



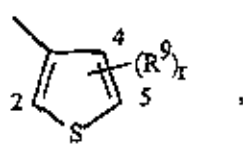
J-25



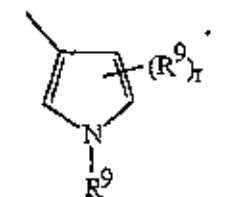
J-26



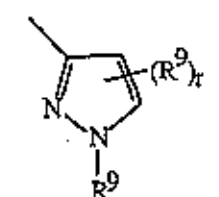
J-27



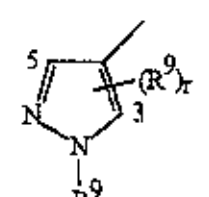
J-28



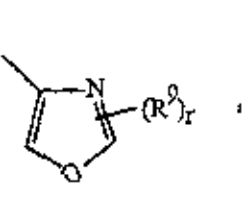
J-29



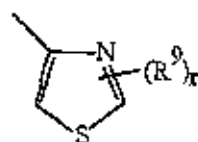
J-30



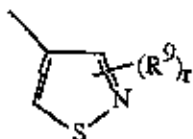
J-31



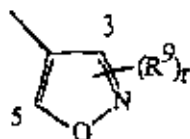
J-32



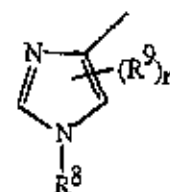
J-33



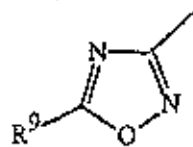
J-34



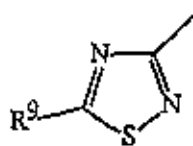
J-35



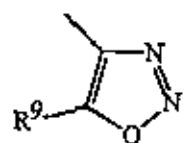
J-36



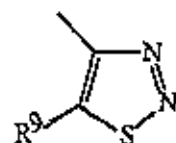
J-37



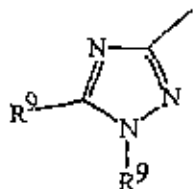
J-38



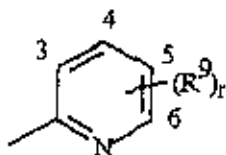
J-39



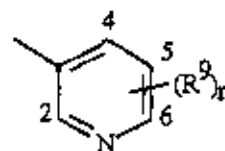
J-40



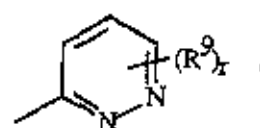
J-41



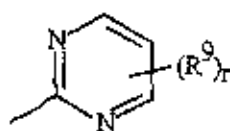
J-46



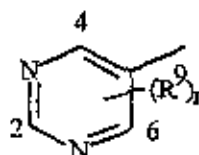
J-47



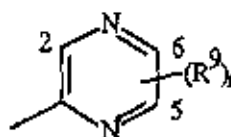
J-48



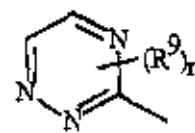
J-49



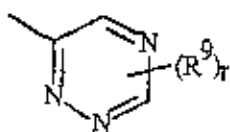
J-50



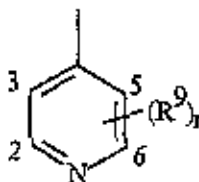
J-51



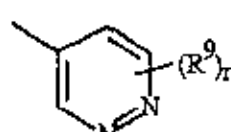
J-52



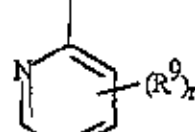
J-53



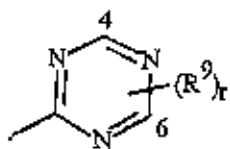
J-54



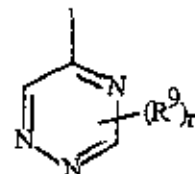
J-55



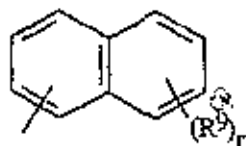
J-56



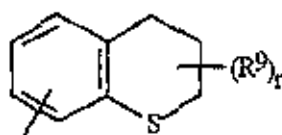
J-57



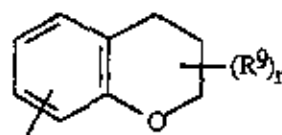
J-58



J-59

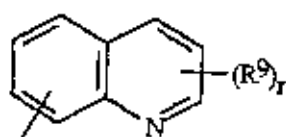


J-60

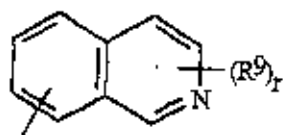


J-61

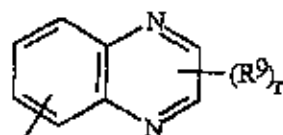
846



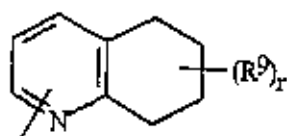
J-62



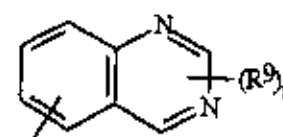
J-63



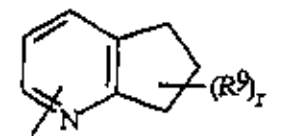
J-64



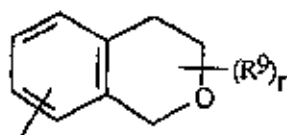
J-65



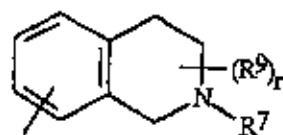
J-66



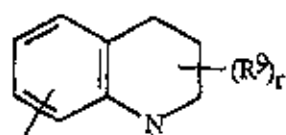
J-67



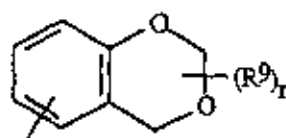
J-68



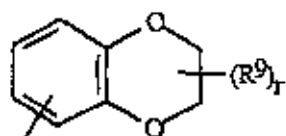
J-69



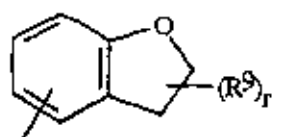
J-70



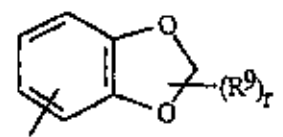
J-71



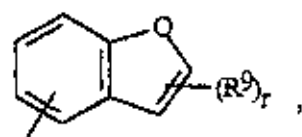
J-72



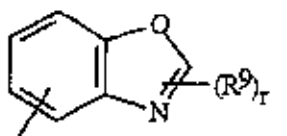
J-73



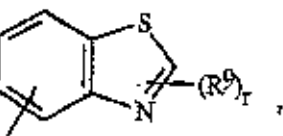
J-74



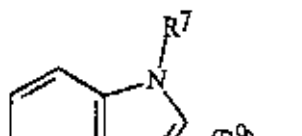
J-75



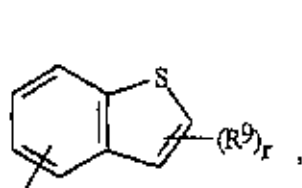
J-76



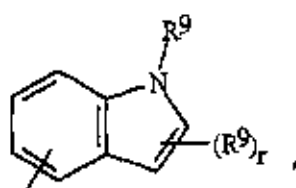
J-77



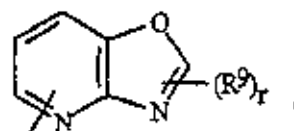
J-78



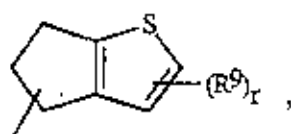
J-79



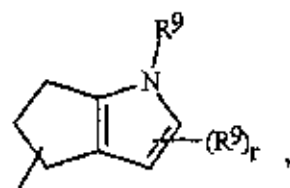
J-80



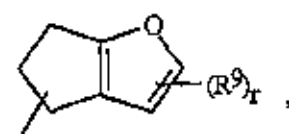
J-81



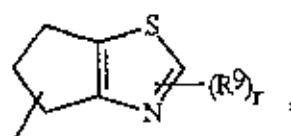
J-82



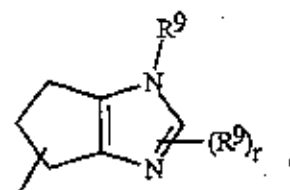
J-83



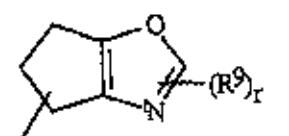
J-84



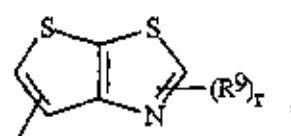
J-85



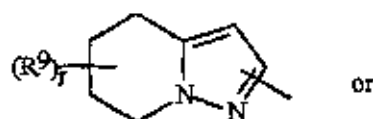
J-86



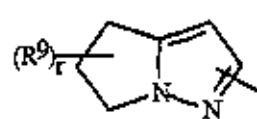
J-87



J-88



J-89



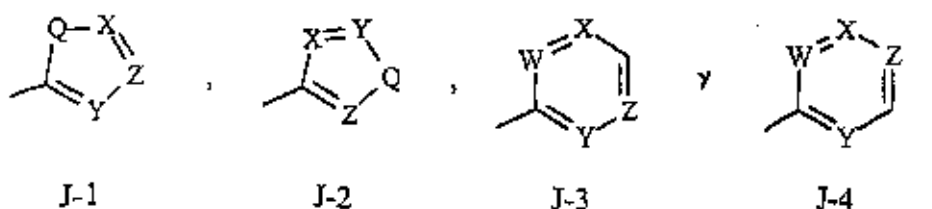
J-90

Los métodos preferidos por razones de costo, de fácil síntesis o aplicación, y/o eficacia biológica son:

Preferido 1. Métodos que comprenden un compuesto de Fórmula I en donde

A y B son ambos O;

R⁷ es un anillo fenilo o un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros, seleccionado del grupo que consiste de



cada anillo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R⁹;

Q es O, S, NH o NR⁹; y

W, X, Y y Z son independientemente N, CH o CR⁹, estipulado que en J-3 y

J-4, por lo menos uno entre W, X, Y o Z es N.

Preferido 2. Los métodos del Preferido 1 en donde

R¹, R² y R⁸ son todos H;

R³ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con halógeno, CN, OCH₃ o

S(O)₂CH₃;

El grupo R⁴ está unido a la posición 2;

R^4 es CH_3 , CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CN o halógeno;

R^5 es H , CH_3 o halógeno;

R^6 es CH_3 , CF_3 o halógeno;

R^7 es fenilo o 2- piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido; y

P es 0, 1 o 2.

Preferido 3. Los métodos de Preferido 2 en donde R^3 es alquilo C_1-C_4 y R^6 es CF_3 .

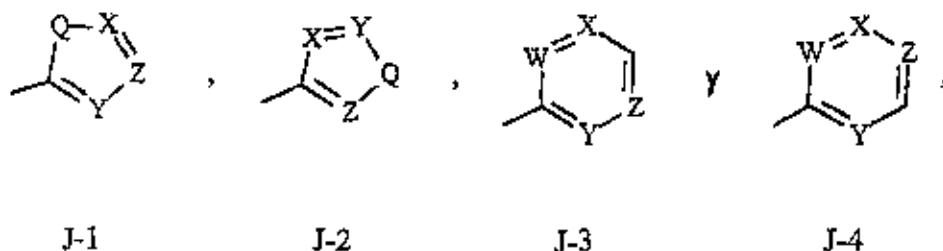
Preferido 4. Un compuesto de Preferido 2 en donde R^3 es alquilo C_1-C_4 y R^6 es Cl o Br .

Los compuestos Preferidos de Fórmula 10 son:

Preferido A. Los compuestos de Fórmula 10 en donde

R^7 es un anillo fenílico o un anillo heteroaromático de 5- o 6- miembros seleccionado del grupo que consiste de

850



cada anillo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de R^8 ;

Q es O, S, NH o NR^9 ; y

W, X, Y y Z son independientemente N, CH o CR^9 , estipulado que en J-3 y

J-4, por lo menos uno entre W, X, Y o Z es N.

Preferido B. Los compuestos de Preferido A en donde

R^8 es H;

El grupo R^4 está unido a la posición 2;

R^4 es CH_3 , CF_3 , OCF_3 , $OCHF_2$, CN o halógeno;

R^5 es H, CH_3 o halógeno;

R^6 es CH_3 , CF_3 o halógeno;

R^7 es fenilo o 2- piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido.

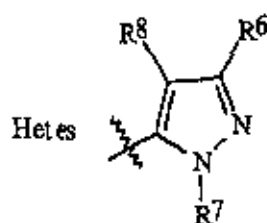
Preferido C. Los compuestos de Preferido B en donde R^6 es CF_3 .

Preferido D. Los compuestos de Preferido B en donde R^6 es Cl o Br.

Los señalados son compuestos de Fórmula 10 en donde R^4 está en las 2 posiciones y es CH_3 , Cl o Br; R^5 está en la Posición 4 y es F, Cl, Br, I, o CF_3 ; R^6 es CF_3 , Cl o Br; R^7 es 3-Cl-2-piridinilo o 3-Br-2-piridinilo; y R^8 es H.

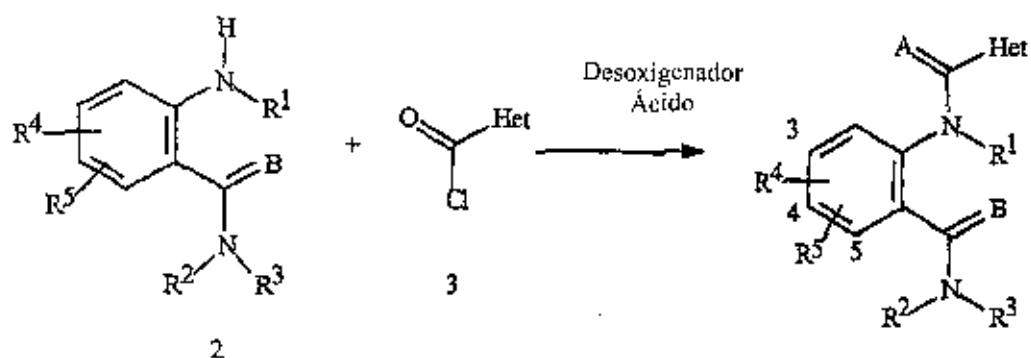
Uno o más de los siguientes métodos y variaciones como se describieron en los Esquemas 1-22 pueden ser usados para preparar los compuestos de Fórmula I. Las definiciones de A, B y R^1 hasta R^9 en los compuestos de Formulas 2-40 anteriores son como se definieron antes en el Resumen de la Invención a menos que se indique otra cosa. Los compuestos de Formulas 1a-d, 2a-d, 3a, 4a-d, 5a-b, 17a-c, 18a, y 32a-b son varios sub-juegos de los compuestos de Fórmula I, 2, 3, 4, 5, 17, 18 y 32. En los esquemas, Het es la mitad mostrada adelante:

07932
852



Un método típico para la preparación de un compuesto de Fórmula Ia es descrito en el Esquema 1

Esquema 1



Ia (A es O)

Ib (A es S)

El método del Esquema 1 implica el acoplamiento de una amina de Fórmula 2 con un cloruro ácido de Fórmula 3 en presencia de un depurador ácido para producir el compuesto de Fórmula Ia. Los típicos ácidos depuradores

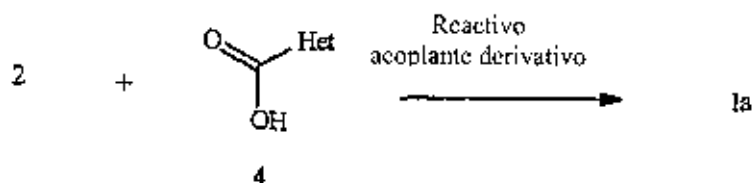
incluyen aminas básicas tales como la trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y piridina; otros depuradores incluyen hidróxidos tales como hidróxido de sodio y de potasio, y carbonatos tales como carbonato de sodio y carbonato de potasio. En ciertos casos, es útil usar depuradores ácidos soportados en un polímero tales como el polímero al cual está ligado la N,N-diisopropiletilamina y el polímero al cual está ligado la 4-(dimetilamino)piridina. El acoplamiento puede llevarse a cabo en un solvente inerte adecuado tal como el tetrahidrofurano, dioxano, dietileter, o diclorometano para producir la anilida de la Fórmula Ia.

Una tioamida de Fórmula Ib puede ser obtenida en una Etapa subsiguiente a partir de la correspondiente amida de la Fórmula Ia por tratamiento con una de las variedades de reactivos de tiotransferencia incluyendo al pentasulfuro de fósforo y al reactivo de Lawesson (2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfetano-2,4-disulfuro).

Como se muestra en el Esquema 2, un procedimiento alternativo para la preparación de compuestos de Fórmula Ia implica el acoplamiento de una amina de Fórmula 2 con un ácido de

Fórmula 4 en presencia de un agente deshidratante tal como la dicitclohexilcarbodiimida (DCC por sus siglas en inglés), 1,1'-carbonil-diimidazol, cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico o benzotriazol-1-iloxi-tris-(dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato.

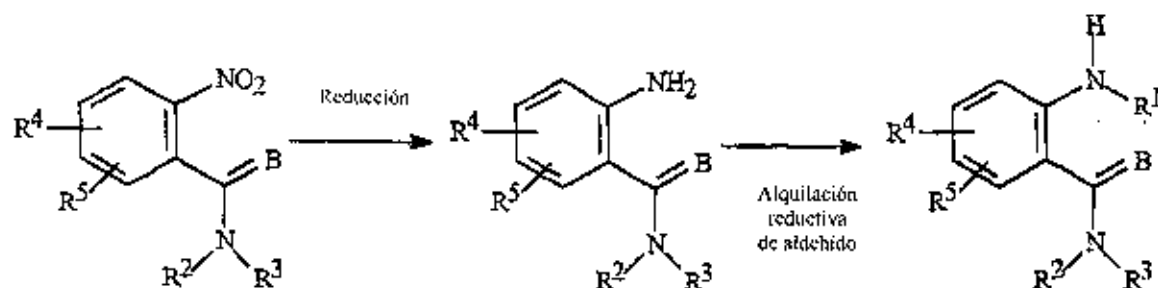
Esquema 2



Los reactivos soportados sobre un polímero son nuevamente útiles aquí, tales como el polímero al cual esta enlazado la ciclohexilcarbodiimida. El acoplamiento puede llevarse acabo en un solvente inerte adecuado tal como el diclometano o la N,N-dimetilformamida. Los métodos sintéticos de los Esquemas 1 y 2 son simplemente ejemplos representativos de una gran variedad de métodos de acoplamiento utilizados para la preparación de los compuestos de Fórmula I; la literatura de éstos sintéticos es extensiva para este tipo de reacciones de acoplamiento.

Una persona experta en la técnica se dará cuenta también que los cloruros ácidos de Fórmula 3 pueden ser preparados a partir de ácidos de Fórmula 4 por numerosos métodos bien conocidos. Por ejemplo, los cloruros ácidos de Fórmula 3 son elaborados fácilmente a partir de ácidos carboxílicos de Fórmula 4 por reacción del ácido carboxílico 4 con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo en un solvente inerte tal como el tolueno o el diclorometano en presencia de una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida.

Como se muestra en el Esquema 3, aminas de Fórmula 2a están típicamente disponibles a partir de las correspondientes 2-nitrobenzamidias de Fórmula 5 a través de hidrogenación catalítica del grupo nitro.

Esquema 3

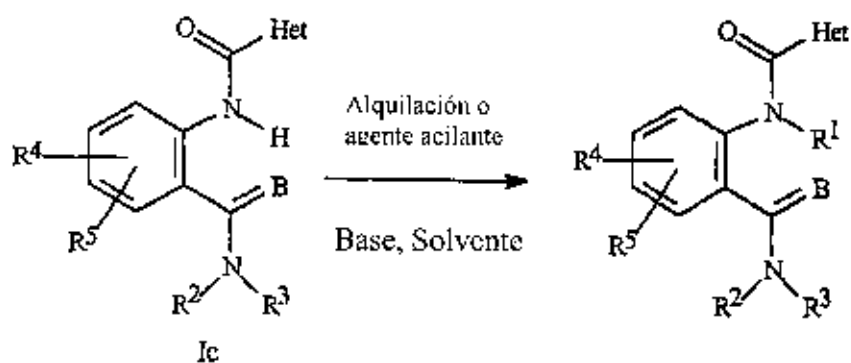
Los procedimientos típicos implican una reducción con hidrógeno en presencia de un catalizador metálico tal como el paladio sobre carbono o óxido de platino y en solventes hidroxílicos tales como etanol e isopropanol. Aminas de Fórmula 2a también pueden ser preparadas por reducción con zinc en ácido acético. Estos procedimientos están bien documentados en la literatura química. Los sustituyentes R¹ tales como alquilo C₁-C₆ pueden ser introducidos en esta Etapa a través de metodologías bien conocidas incluyendo ya sea la alquilación directa o a través del método preferido generalmente de alquilación reductiva de la amina. Como es mostrado adicionalmente en el Esquema 3, un procedimiento comúnmente empleado es el de combinar la amina 2a con una aldehído en presencia de

857

un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio para producir los compuestos de Fórmula 2b donde R^1 es alquilo C_1-C_5 .

El Esquema 4 muestra que los compuestos de formula Ic pueden ser alquilados o acilados con un agente de alquilación o acilación adecuado tal como un haluro de alquilo, cloroformato de alquilo o cloruro de acilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio o n-butilitio en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida para producir anilidas de Fórmula Id en donde R^1 es diferente de hidrógeno.

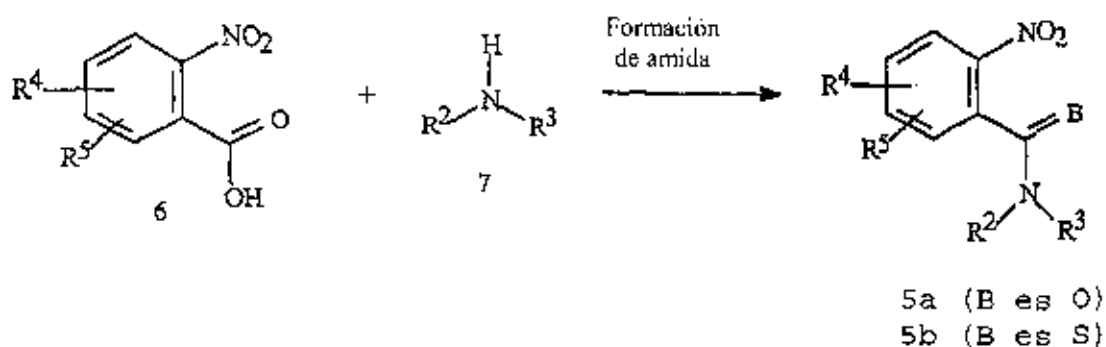
Esquema 4



858

Las amidas intermedias de Fórmula 5a son fácilmente preparadas a partir de ácidos 2-nitrobenzoicos disponibles comercialmente. Los métodos típicos para la formación de amida pueden ser utilizados. Como se muestra en el Esquema 5, esos métodos incluyen acoplamiento deshidratante directo de ácidos de Fórmula 6 con aminas de Fórmula 7 usando por ejemplo DCC, y conversión de los ácidos a formas activadas tales como los cloruros ácidos o anhídros y el acoplamiento subsiguiente con aminas para formar amidas de Fórmula 5a.

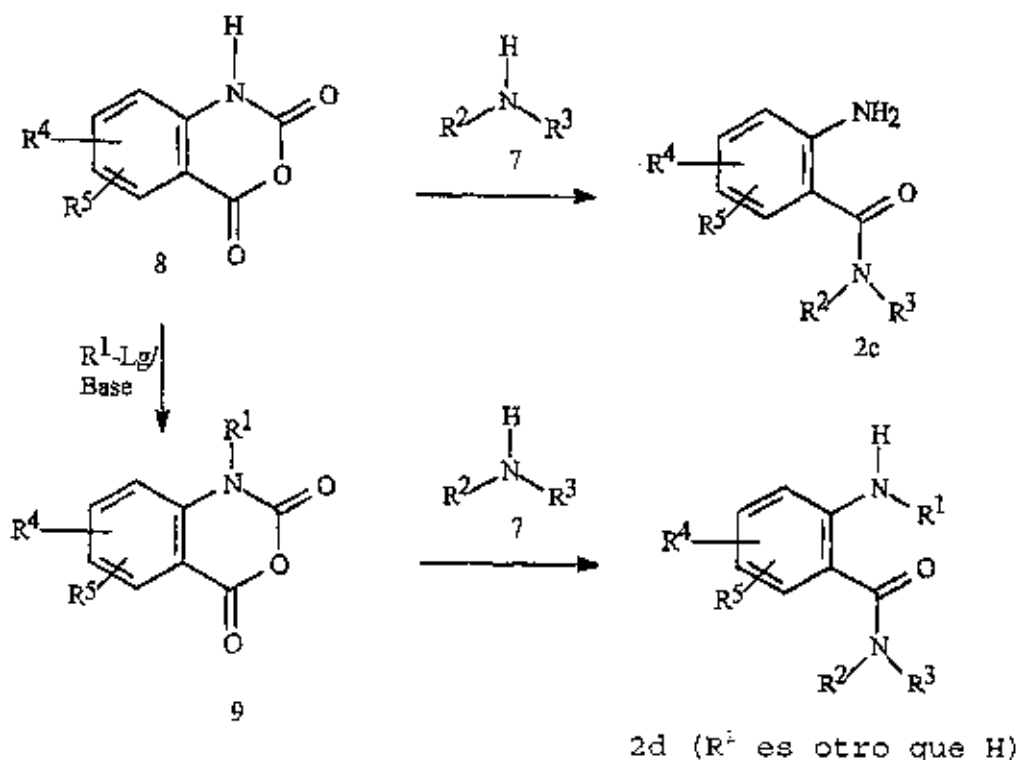
Esquema 5



Los cloroformatos de alquilo, tales como el cloroformato de etilo o el cloroformato de isopropilo, son reactivos especialmente útiles para este tipo de reacciones que

involucran activación del ácido. La literatura química es extensa en relación con los métodos para la formación de amidas. Las amidas de Fórmula 5a son rápidamente convertidas a tioamidas de Fórmula 5b utilizando reactivos de tiotransferencia disponibles comercialmente tales como el pentasulfuro de fósforo y el reactivo de Lawesson.

Las amidas antranílicas intermedias de Fórmula 2c o 2d pueden también ser reparadas a partir de anhídridos isatoicos de Fórmula 8 o 9, respectivamente, como es mostrado en el Esquema 6.

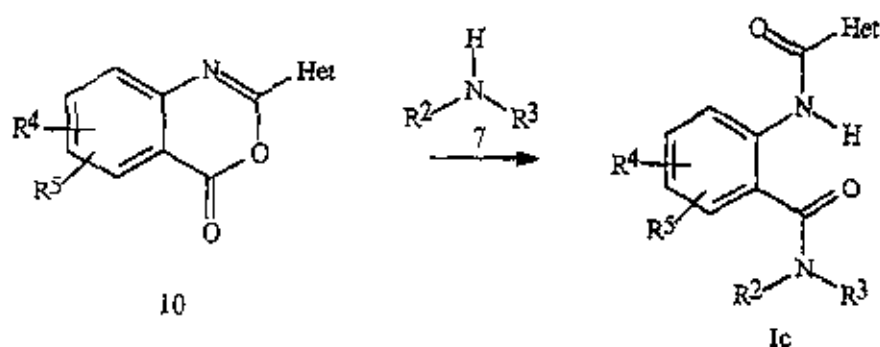
Esquema 6

Los procedimientos típicos involucran la combinación de cantidades equimolares de la amina 7 con el anhídrido isatoico en solventes apróticos polares tales como piridina y N,N-dimetilformamida a temperaturas que van desde temperatura ambiente hasta 100°C. Los sustituyentes Rⁱ tales como alquilo y alquilo sustituido pueden ser introducidos por la alquilación catalizada de la base del anhídrido isatoico 8 con reactivos de alquilación conocidos R¹-Lg (donde Lg es un grupo saliente por

desplazamiento nucleofílico tal como haluro, alquilo o aril sulfonato o alquilo sulfato) para proveer el alquilo sustituido intermedio 9. Los anhídridos isatoicos de Fórmula 8 pueden ser elaborados por los métodos descritos en Coppola, *Synthesis* 1980, 505-36.

Como se muestra en el Esquema 7, un procedimiento alternativo para la preparación de los compuestos específicos de Fórmula Ic implican la reacción de una amina 7 con una benzoxazinona de Fórmula 10.

Esquema 7

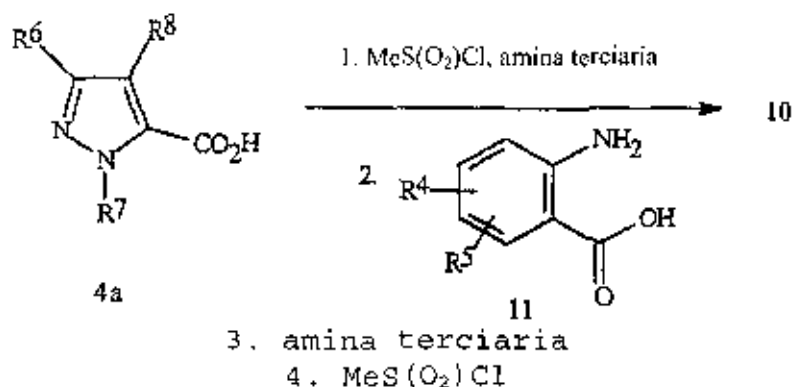


La reacción del Esquema 7 puede llevarse a cabo en forma pura o en una variedad de solventes apropiados incluyendo tetrahidrofurano, éter dietílico, piridina, diclorometano o cloroformo con temperaturas óptimas en el rango desde

temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del solvente. La reacción general de las benzoxazinonas con aminas para producir antranilamidas está bien documentada en la literatura química. Para una revisión de la química de la benzoxazinona ver Jakobsen y colaboradores, *Biorganic and Medicinal Chemistry* 1999, 36, 563-588.

Las benzoxazinonas de Fórmula 10 pueden ser preparadas por una variedad de procedimientos. Dos procedimientos que son especialmente útiles están detallados en los Esquemas 8-9. En el Esquema 8, una benzoxazinona de Fórmula 10 es preparada directamente por medio del acoplamiento de un ácido pirazolcarbonílico de Fórmula 4a con un ácido antranílico de Fórmula 11.

Esquema 8

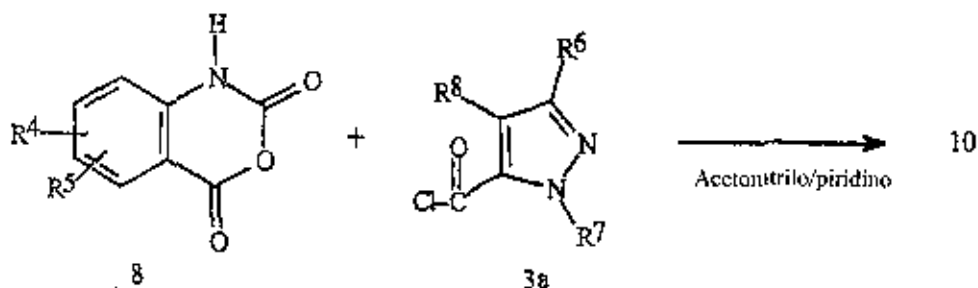


863

Esto implica una adición secuencial de metanosulfonilo cloruro en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o piridina a un ácido pirazolcarboxílico de Fórmula 4a, seguido por la adición de un ácido antranílico de Fórmula 11, seguido por una segunda adición de amina terciaria y metanosulfonil cloruro. Este procedimiento generalmente produce buenos rendimientos de la benzoxazinona y es ilustrada en gran detalle en los Ejemplos 6 y 8.

El Esquema 9 describe una preparación alterna para benzoxazinonas de Fórmula 10 que implican el acoplamiento de un cloruro pirazólico ácido de Fórmula 3a con un anhídrido isatoico de Fórmula 8 para obtener la benzoxazinona de Fórmula 10 directamente.

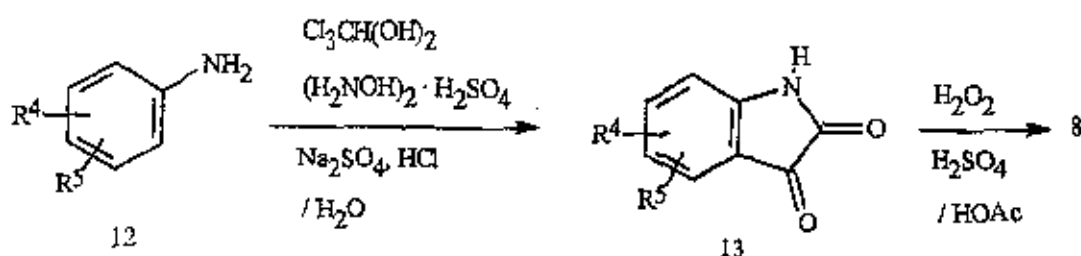
864

Esquema 9

Los solventes tale como piridina o piridina/acetonitrilo son adecuados para esta reacción. Los cloruros ácidos de Fórmula 3a están disponibles a partir de los ácidos correspondientes de Fórmula 4a por medio de una variedad de métodos sintéticos tales como la clorinación con cloruro de tionilo o cloruro oxálico.

Los anhídridos isatoicos de Fórmula 8 pueden ser preparados a partir de isatinas de Fórmula 13 como esta reseñado en el Esquema 10.

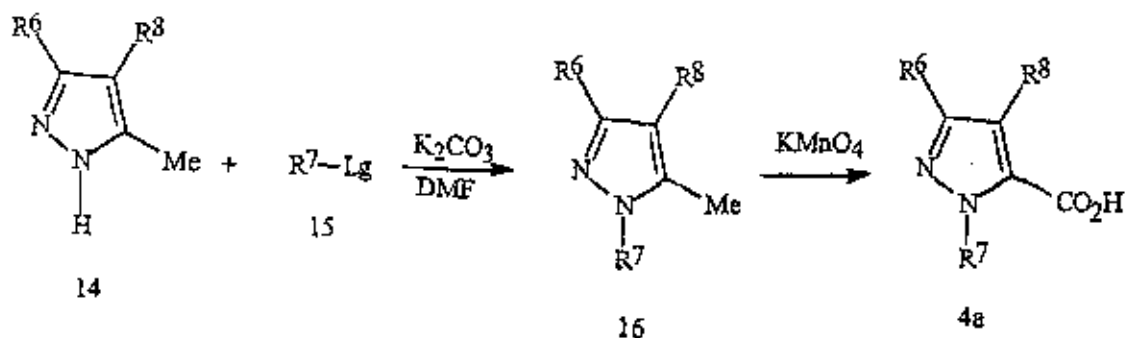
865

Esquema 10

Las isatinas de Fórmula 13 son obtenidas a partir de derivados de anilina de Fórmula 12 usando métodos conocidos en la literatura. La oxidación de la isatina 13 con peróxido de hidrógeno generalmente produce buenos rendimientos del correspondiente anhídrido isatoico 8 (Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1980, 19, 222-223). Los anhídridos isatoicos también están disponibles a partir de ácidos antranílicos 11 por medio de muchos procedimientos conocidos que involucran la reacción de 11 con fosgeno o un equivalente del mismo.

La síntesis de ácidos representativos de Fórmula 4 están descritos en los Esquemas 11-16. La síntesis de pirazoles de Fórmula 4a son mostradas en el Esquema 11.

866

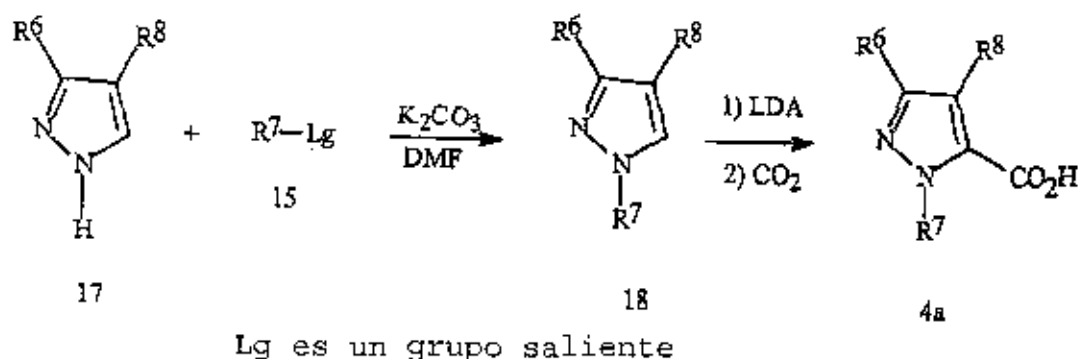
Esquema 11

Lg es un grupo saliente

La síntesis de compuestos de Fórmula 4a en el Esquema 11 implica como su Etapa principal la introducción del sustituyente R⁷ a través de alquilación o arilación del pirazol de Fórmula 14 con compuestos de Fórmula 15 (en donde Lg es un grupo saliente como se definió anteriormente). La oxidación del grupo metilo produce el ácido pirazol carboxílico. Algunos de los grupos más preferidos R⁶ incluyen haloalquilo.

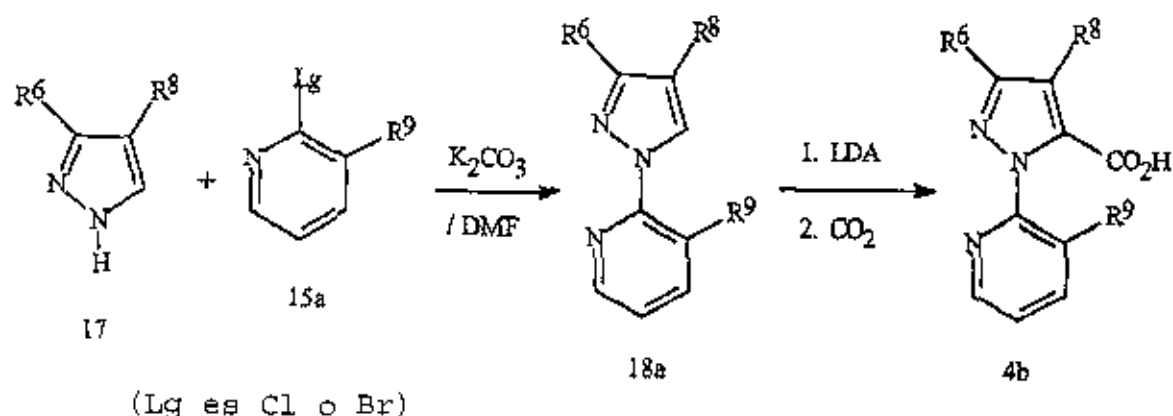
La síntesis de pirazoles de Fórmula 4a es también mostrada en el esquema 12.

867

Esquema 12

Esos ácidos pueden ser preparados por medio de metalación y carboxilación de compuestos de Fórmula 18 como la Etapa principal. El grupo R⁷ es introducido en forma similar que como en el Esquema 11, esto es, por medio de alquilación o arilación con un compuesto de Fórmula 15. Los grupos representativos R⁶ incluyen por ejemplo ciano, haloalquil y halógeno.

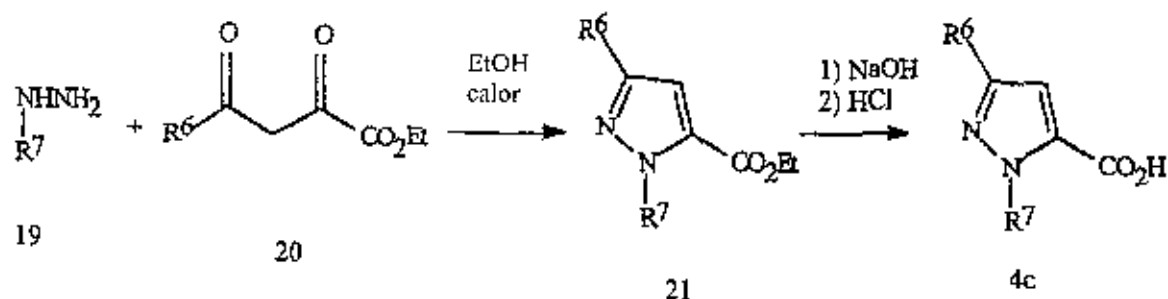
Este procedimiento es particularmente útil para preparar ácidos 1-(2-piridinil)pirazolcarboxílicos de Fórmula 4b como es mostrado en el Esquema 13.

Esquema 13

La reacción de un pirazol de Fórmula 17 con una 2,3-dihalopiridina de Fórmula 15a produce buenos rendimientos del 1-piridilpirazol de Fórmula 18a con buena especificidad para la regioquímica deseada. La metalación de 18a con diisopropilamida de litio (LDA por sus siglas en inglés) seguida por apagamiento de la sal de litio con dióxido de carbono produce el ácido 1-(2-piridinil)pirazol-carboxílico de Fórmula 4b. Los detalles adicionales de estos procedimientos se suministran en los Ejemplos 1, 3, 6, 8 y 10.

La síntesis de pirazoles de Fórmula 4c se describe en el Esquema 14.

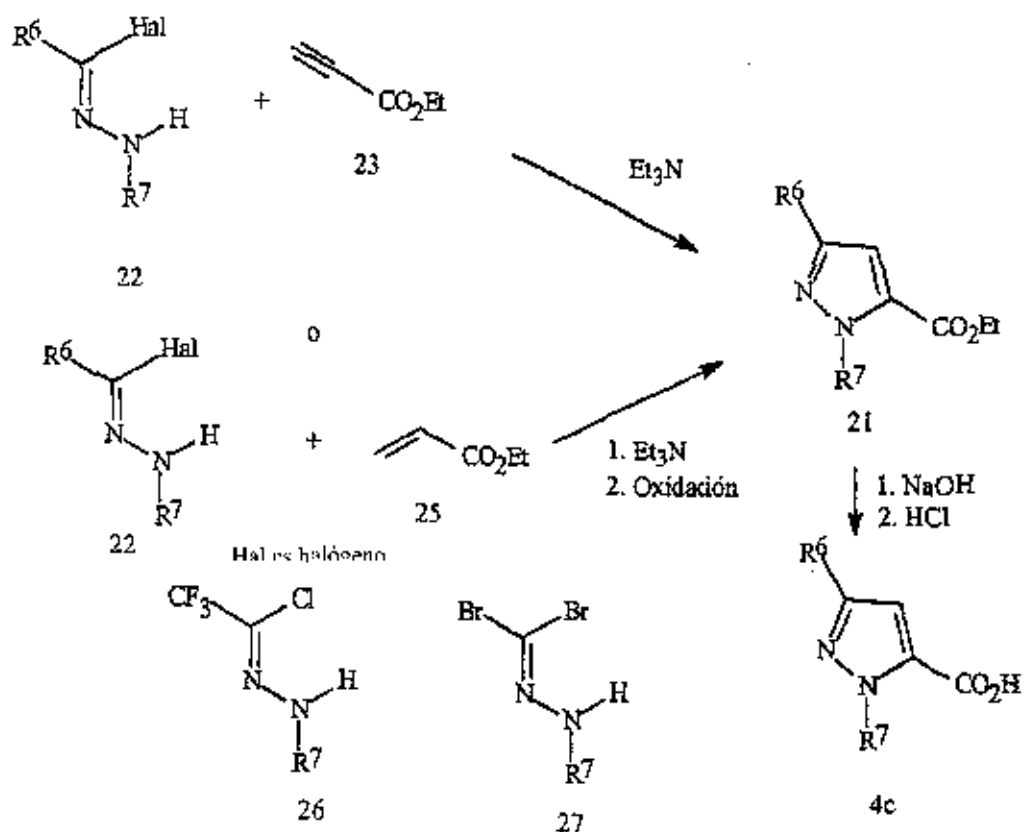
869

Esquema 14

El Esquema 14 implica la reacción de una fenil hidracina opcionalmente sustituida de Fórmula 19 con un cetopiruvato de Fórmula 20 para dar pirazol ésteres de Fórmula 21. La hidrólisis de los ésteres produce los ácidos del pirazol de Fórmula 4c. Este procedimiento es particularmente útil para la preparación de compuestos en los cuales R⁷ está fenil sustituido opcionalmente y R⁶ es haloalquilo.

Una síntesis alternativa de ácidos de pirazol de Fórmula 4c está descrita en el Esquema 15.

870

Esquema 15

El método del Esquema 15 implica la cicloadición 3+2 de un iminohaluro apropiadamente sustituido 22 ya sea con propiolatos sustituidos de Fórmula 23 o acrilatos de Fórmula 25. La cicloadición con un acrilato requiere oxidación adicional de la pirazonila intermedia al pirazol. La hidrólisis de los ésteres produce los ácidos de pirazol de Fórmula 4c. Los iminohaluros preferidos para esta reacción incluyen al trifluorometil

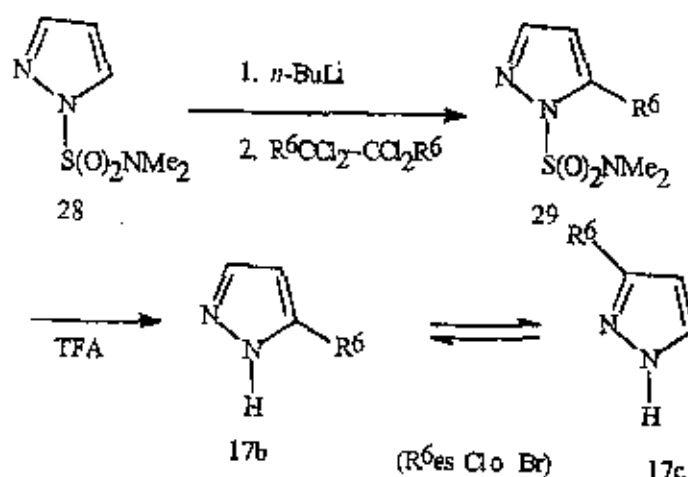
071

iminocloruro de Fórmula 26 y la imninodibromida de Fórmula 27. Los compuestos tales como el 26 son conocidos (J. Heterocycl. Chem. 1985, 22(2), 565-8). Los compuestos tales como el 27 están disponibles por métodos conocidos (Tetrahedron Letters 1999, 40, 2605). Estos procedimientos son particularmente útiles para la preparación de compuestos donde R⁷ esta fenil sustituido opcionalmente y R⁶ es haloalquilo o bromo.

Los pirazoles iniciales de Fórmula 17 son compuestos conocidos o pueden ser preparados de acuerdo con métodos conocidos. El pirazol de Fórmula 17a (el compuesto de Fórmula 17 donde R⁶ es CF₃ y R⁸ es H) puede ser preparado por procedimientos de la literatura (J. Fluorine Chem. 1991, 53(1), 61-70). Los pirazoles de Fórmula 17c (compuestos de Fórmula 17 en donde R⁶ es Cl o Br y R⁸ es H) pueden también ser preparados por procedimientos de la literatura (Chem. Ber. 1966, 99(10), 3350-7). Un útil método alternativo para la preparación del compuesto 17c esta descrito en el Esquema 16.

872

Esquema 16

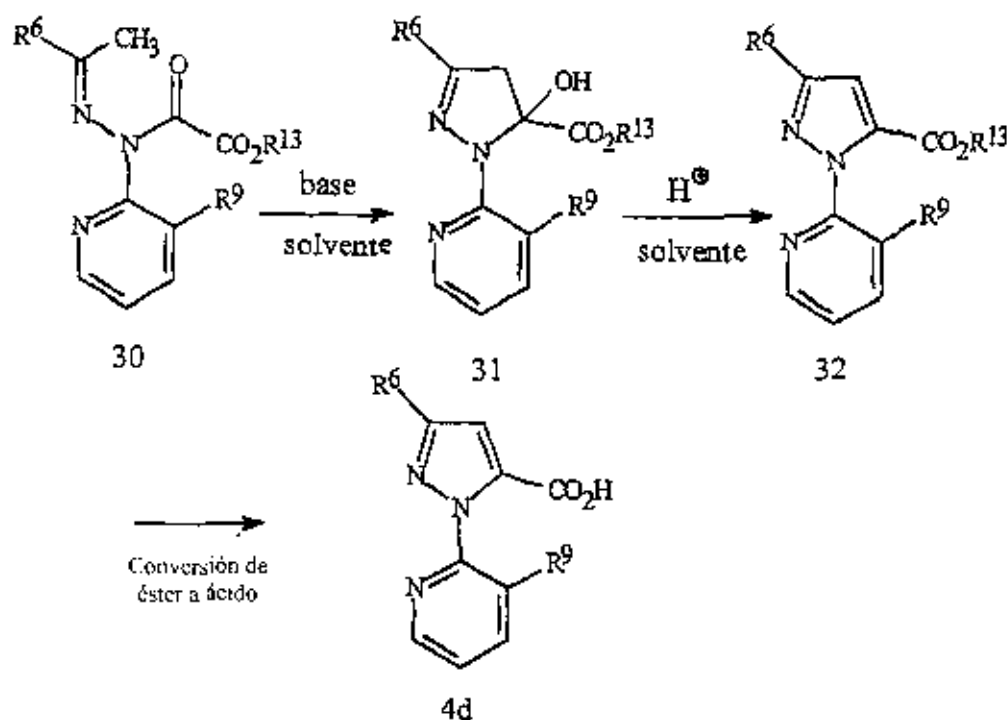


En el método del Esquema 16, la metalación del sulfamoil pirazol de Fórmula 28 con *n*-butillitio seguido por halogenación directa del anión ya sea con hexacloroetano (para R^6 siendo Cl) o 1,2-dibromotetracloroetano (para R^6 siendo Br) produce los derivados halogenados de Fórmula 29. La remoción del grupo sulfamoilo con ácido trifluoroacético (TFA por sus siglas en inglés) a temperatura ambiente procede limpiamente y con buen rendimiento para producir los pirazoles de Fórmula 17c. Una persona entrenada en la técnica reconocerá que la Fórmula 17c es un tautómero de la Fórmula 17b. Detalles experimentales adicionales de estos procedimientos están descritos en los Ejemplos 8 y 10.

2003
873

Los ácidos pirazolcarboxílicos de Fórmula 4d en donde R⁶ es H, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆ pueden ser preparados por el método reseñado en el Esquema 17.

Esquema 17



La reacción de un compuesto de Fórmula 30 en donde R¹³ es alquilo C₁-C₄ con una base adecuada en un solvente orgánico adecuado produce el producto ciclizado de Fórmula 31 después de la neutralización con un ácido tal como el ácido acético. La base adecuada puede ser, por

ejemplo pero no limitada a, hidruro de sodio, *t*-butóxido de potasio, sodio dimisilo ($\text{CH}_3\text{S}(\text{O})\text{CH}_2\text{-Na}^+$), metal alcalino (tal como litio, sodio o potasio) carbonatos o hidróxidos, tetraalquilo (tal como metilo, etilo o butilo) fluoruros de amonio o hidróxidos, o 2-terbutilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-perhidro-1,3,2-diazafosfonina. El solvente orgánico adecuado puede ser, por ejemplo pero no limitado a, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, diclorometano, dimetilsulfóxido, o *N,N*-dimetilformamida. La reacción de ciclización es usualmente llevada a cabo en un rango de temperatura desde alrededor de 0 hasta 120°C. Los efectos del solvente, la base, la temperatura y tiempo adicional son todos interdependientes, y la escogencia de las condiciones de reacción es importante para minimizar la formación de subproductos. Una base preferida es fluoruro de tetrabutilamonio.

La deshidratación del compuesto de Fórmula 31 para dar el compuesto de Fórmula 32, seguido por la conversión de la función éster carboxílica a ácido carboxílico, produce el compuesto de Fórmula 4d. La deshidratación es efectuada por tratamiento con una cantidad catalítica de un ácido adecuado. Este ácido catalítico puede ser, por ejemplo

875

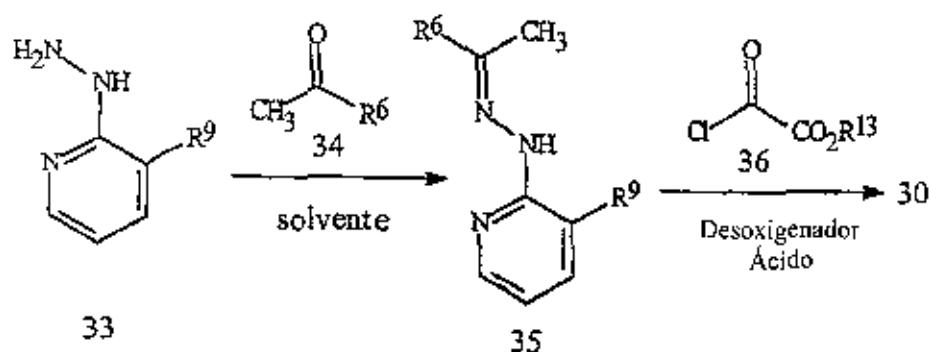
pero no limitado a, ácido sulfúrico. La reacción es generalmente llevadas a cabo usando un solvente orgánico. Como una persona entrenada en la técnica se dará cuenta, las reacciones de deshidratación pueden ser llevadas a cabo en una gran variedad de solventes en un rango de temperatura generalmente entre alrededor de 0 hasta 200°C, más preferiblemente entre alrededor de 0 y 100°C. Para la deshidratación el método del Esquema 17, se prefiere un solvente que comprenda ácido acético y temperaturas de alrededor de 65°C. Los compuestos éster carboxílico pueden ser convertidos a compuestos de ácido carboxílico por numerosos métodos incluyendo descomposición nucleofílica bajo condiciones anhidras o métodos hidrolíticos que involucren el uso ya sea de ácidos o de bases (ver T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, páginas 224-269 para la revisión de métodos). Para el método del Esquema 17, se prefieren los métodos hidrolíticos catalizados por una base. Las bases adecuadas incluyen hidróxidos de metal alcalino (tales como litio, sodio o potasio). Por ejemplo, el éster puede ser disuelto en una mezcla de agua y un alcohol tal como el etanol. Por el tratamiento con hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, el éster

0036
876

es saponificado para dar la sal de sodio o de potasio del ácido carboxílico. La acidificación con un ácido fuerte, tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, produce el ácido carboxílico de Fórmula 4d. El ácido carboxílico puede ser aislado por métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica, incluyendo la cristalización, extracción y destilación.

Los compuestos de Fórmula 30 pueden ser preparados por el método reseñado en el Esquema 18.

Esquema 18

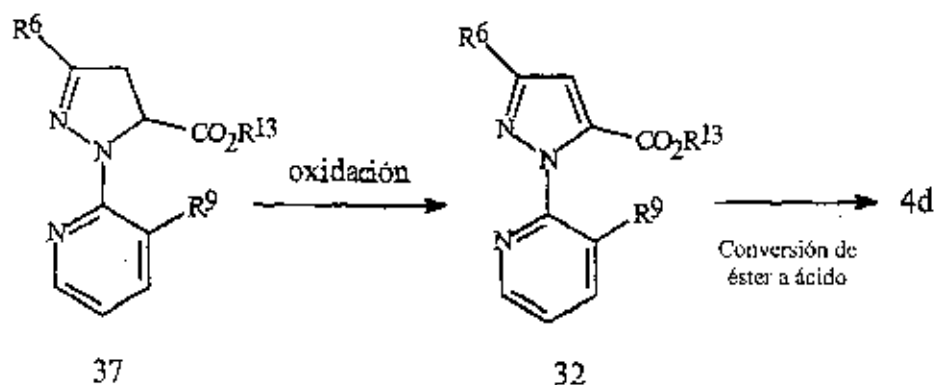


El tratamiento de un compuesto de hidrazina de Fórmula 33 con una cetona de Fórmula 34 en un solvente tal como agua, metanol o ácido acético produce la hidrazona de

Fórmula 35. Una persona entrenada en la técnica reconocerá que esta reacción puede requerir catálisis con un ácido opcional y puede también requerir temperaturas elevadas dependiendo del patrón de sustitución molecular de la hidrazona de Fórmula 35. La reacción de la hidrazona de Fórmula 35 con el compuesto de Fórmula 36 en un solvente orgánico adecuado tal como, por ejemplo pero no limitado a, diclorometano o tetrahidrofurano en presencia de un ácido depurador tal como trietilamina produce el compuesto de Fórmula 30. La reacción es usualmente llevada a cabo a una temperatura entre alrededor de 0 y 100°C. Detalles experimentales adicionales para el método del Esquema 18 son ilustrados en el Ejemplo 17. Los compuestos de hidrazina de Fórmula 33 pueden ser preparados por métodos estándar, tales como poniendo en contacto el correspondiente halo compuesto de Fórmula 15a con hidrazina.

Los ácidos pirazolcarboxílicos de Fórmula 4d en donde R⁶ es halógeno pueden ser preparados por el método descrito en el Esquema 19.

078

Esquema 19

La oxidación del compuesto de Fórmula 37 opcionalmente en presencia de ácido para dar el compuesto de Fórmula 32 seguido por la conversión de la función éster carboxílica al ácido carboxílico produce el compuesto de Fórmula 4d. El agente oxidante puede ser peróxido de hidrógeno, peróxidos orgánicos, persulfato de potasio, persulfato de sodio, persulfato de amonio, monopersulfato de potasio (por ejemplo, Oxone®) o permanganato de potasio. Para obtener la conversión completa, por lo menos debe ser usado un equivalente del agente de oxidación versus el compuesto de Fórmula 37, preferiblemente entre alrededor de uno a dos equivalentes. Esta oxidación es típicamente llevada a cabo en la presencia de un solvente. El solvente puede ser un éter, tal como tetrahidrofurano, p-

879

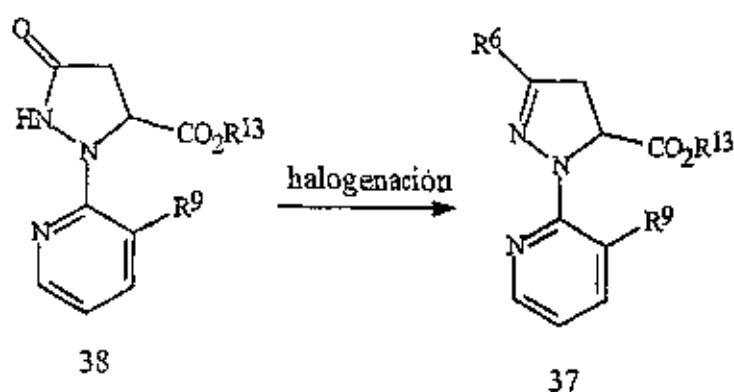
dioxano y similares, un éster orgánico, tal como acetato de etilo, dimetil carbonato y similares, o un orgánico aprótico polar tal como N,N-dimetilformamida, acetonitrilo y similares. Los ácidos adecuados para ser usados en la Etapa de oxidación incluyen ácidos inorgánicos, tal como ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tal como ácido acético, ácido benzoico y similares. El ácido, cuando es usado, debe hacerse en cantidades mayores a 0,1 equivalentes versus el compuesto de Fórmula 37. Para obtener una conversión completa, pueden ser usados de uno a cinco equivalentes de ácido. El oxidante preferido es persulfato de potasio y la oxidación se lleva a cabo preferiblemente en presencia de ácido sulfúrico. La reacción puede ser llevada a cabo mezclando el compuesto de Fórmula 37 en el solvente deseado y, el ácido, si se usa. El oxidante puede ser entonces adicionado a una velocidad conveniente. La temperatura de reacción se varía típicamente desde tan baja como 0°C hasta el punto de ebullición del solvente para poder obtener un tiempo de reacción razonable hasta que ésta se complete, preferiblemente menos de 8 horas. El producto deseado, un compuesto de Fórmula 32 puede ser aislado por métodos conocidos por aquellos entrenados en la técnica,

832.1
880

incluyendo cristalización, extracción y destilación. Los métodos adecuados para convertir al éster de Fórmula 32 en el ácido carboxílico de Fórmula 4d ya fueron descritos en el Esquema 17. Los detalles experimentales adicionales para el método del Esquema 19 son ilustrados en los Ejemplos 12 y 13.

Los compuestos de Fórmula 37 pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos de Fórmula 38 como es mostrado en el Esquema 20.

Esquema 20



El tratamiento de un compuesto de Fórmula 38 con un reactivo halogenante, usualmente en presencia de un solvente, produce el correspondiente halo compuesto de

Fórmula 37. Los reactivos halogenantes que pueden ser utilizados incluyen oxihaluros de fósforo, trihaluros de fósforo, pentahaluros de fósforo, cloruro de tionilo, dihalotrialkilfosforanos, dihalodifenilfosforanos, cloruro de oxalilo y fosgeno. Los preferidos son los oxihaluros de fósforo y los pentahaluros de fósforo. Para obtener una conversión completa, deben ser usados por lo menos 0,33 equivalentes de oxihaluro de fósforo versus el compuesto de Fórmula 38 (esto es, la relación de moles de oxihaluro de fósforo de Fórmula 18 es por lo menos de 0,33), preferiblemente entre alrededor de 0,33 y 1,2 equivalentes. Para obtener conversión completa, deben ser usados por lo menos 0,20 equivalentes de pentahaluro de fósforo versus el compuesto de Fórmula 38, preferiblemente entre alrededor de 0,20 y 1,0 equivalentes. Los compuestos de Fórmula 38 en donde R¹³ es alquilo C₁-C₄ son preferidos para esta reacción. Los solventes típicos para esta halogenación incluyen alcanos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo, clorobutano y similares, solventes aromáticos, tales como benceno, xileno, clorobenceno y similares, éteres, tales como tetrahidrofurano, p-dioxano, dietil éter, y similares, y solventes apróticos polares tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, y similares.

57262

882

Opcionalmente, una base orgánica, tal como trietilamina, piridina, N,N-dietilamina o similares, pueden ser añadidas. La adición de un catalizador, tal como N,N-dimetilformamida es también una opción. Se prefiere el proceso en el cual el solvente es acetonitrilo y no hay base presente. Típicamente, ni base ni catalizador se requieren cuando se utiliza el solvente acetonitrilo. El proceso preferido es llevado a cabo mezclando el compuesto de Fórmula 38 en acetonitrilo. El reactivo halogenante es entonces añadido durante un tiempo conveniente, y la mezcla es mantenida a la temperatura deseada hasta que la reacción se complete. La temperatura de reacción está típicamente entre 20°C y el punto de ebullición del acetonitrilo, y el tiempo de reacción es típicamente menor a 2 horas. La masa de reacción es entonces neutralizada con una base inorgánica, tal como bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares, o una base orgánica, tal como acetato d sodio. El producto deseado, un compuesto de Fórmula 37 puede ser aislado por métodos conocidos por una persona entrenada en la técnica, incluidos cristalización, extracción y destilación.

003

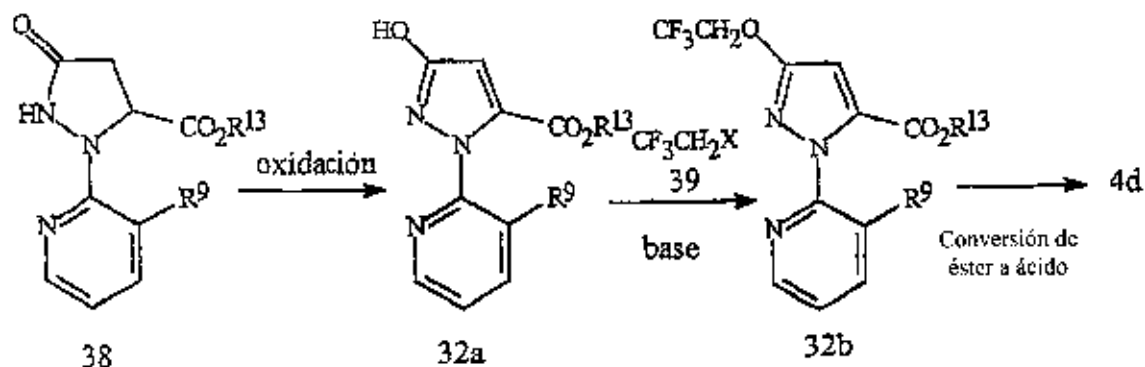
Alternativamente, los compuestos de Fórmula 37 en donde R^6 es halógeno, pueden ser preparados tratando los correspondientes compuestos de Fórmula 37 en donde R^6 es un halógeno diferente (por ejemplo, Cl para elaborar la Fórmula 37 en donde R^3 es Br) o un grupo sulfonato tales como *p*-toluensulfonato, bencenosulfonato y metanosulfonato con el apropiado haluro de hidrógeno. Por este método el halógeno R^6 o el sustituyente sulfonato sobre el compuesto de partida de Fórmula 37 es reemplazado con, por ejemplo, Br o Cl a partir de bromuro de hidrógeno o cloruro de hidrógeno, respectivamente. La reacción es llevada acabo en un solvente adecuado tal como dibromometano, diclorometano o acetonitrilo. La reacción puede ser llevada a cabo en o cerca de la presión atmosférica o por debajo de ésta en un recipiente a presión. Cuando R^6 en el compuesto de partida de Fórmula 37 es un halógeno tal como Cl, la reacción es conducida preferiblemente en tal forma que el haluro de hidrógeno generado a partir de la reacción por rocío u otros medios adecuados. La reacción puede ser llevada a cabo entre alrededor de 0 y 100°C, más convenientemente cerca de la temperatura ambiente (por ejemplo, entre 10 y 40°C), y más preferiblemente entre alrededor de 20 y 30°C. la adición de un catalizador ácido de Lewis (tal

03204
834

como tribromuro de aluminio para preparar la Fórmula 37 en donde R^6 es Br) puede facilitar la reacción. El producto de Fórmula 37 es aislado por los métodos usuales conocidos por aquellos entrenados en la técnica, incluyendo extracción, destilación y cristalización. Detalles adicionales de este proceso son ilustrados en el Ejemplo 14.

Los compuestos de partida de Fórmula 37 donde R^6 es Cl o Br pueden ser preparados a partir de los correspondientes compuestos de Fórmula 38 como ya se describió. Los compuestos de partida de Fórmula 37 donde R^6 es un grupo sulfonato pueden también ser preparados a partir de los correspondientes compuestos de Fórmula 38 por métodos estándar tales como el tratamiento con cloruro de sulfonilo (por ejemplo, cloruro de *p*-toluensulfonilo) y una base tal como una amina terciaria (por ejemplo, trietilamina) en un solvente adecuado tal como diclorometano; detalles adicionales de este proceso son ilustrados en el Ejemplo 15.

Los ácidos pirazolcarboxílicos de Fórmula 4d en donde R^6 es alcoxi C_1-C_4 o haloalcoxi C_1-C_4 pueden también ser preparados por el método descrito en el Esquema 21.

Esquema 21

En donde R^{13} es alquilo C_1 - C_4 , y X es un grupo saliente.

En este método, en vez de ser halogenado como se muestra en el Esquema 20, el compuesto de Fórmula 38 es oxidado al compuesto de Fórmula 32a. Las condiciones de reacción para esta oxidación son las ya descritas para la conversión del compuesto de Fórmula 37 al compuesto de Fórmula 32 en el Esquema 19.

El compuesto de Fórmula 32a es entonces alquilado para formar el compuesto de Fórmula 32b por contacto con un agente alquilante $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{X}$ (39) en presencia de una base en

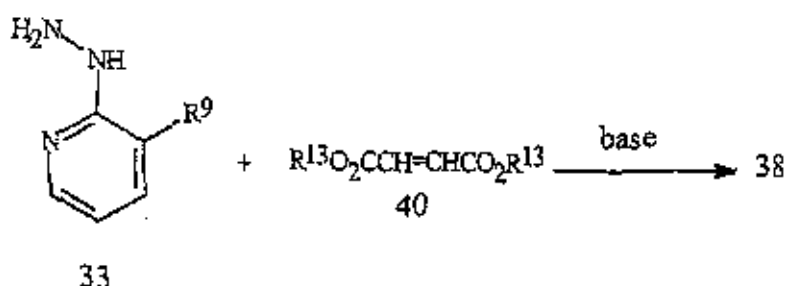
el agente alquilante 39, X es un grupo saliente de reacción nucleofílica tal como un halógeno (por ejemplo, Br, I), $\text{OS(O)}_2\text{CH}_3$ (metanosulfonato), $\text{OS(O)}_2\text{CF}_3$, $\text{OS(O)}_2\text{Ph-p-CH}_3$ (p-toluensulfonato), y similares; el metanosulfonato trabaja bien. La reacción es llevada a cabo en presencia de por lo menos un equivalente de una base. Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas, tales como carbonatos e hidróxidos de metal alcalino (tales como litio, sodio o potasio), y bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. La reacción es generalmente llevada a cabo en un solvente que puede comprender alcoholes, tal como metanol y etanol, alcanos halogenados, tales como diclorometano, solventes aromáticos, tales como benceno, tolueno y clorobenceno, éteres, tales como tetrahidrofurano, y solventes apróticos polares, tales como acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, y similares. Los alcoholes y los solventes apróticos polares se prefieren para ser usados con bases inorgánicas. El carbonato de potasio como base y el acetonitrilo como solvente son preferidos. La reacción es generalmente llevada a cabo entre alrededor de 0 y 150°C, y más típicamente entre temperatura ambiente y 100°C. El producto de Fórmula 32b puede ser

0302
887

aislado por técnicas convencionales tales como extracción. El éster de Fórmula 32b puede entonces ser convertido al ácido carboxílico de Fórmula 4d por los métodos ya descritos para la conversión de Fórmula 32 a Fórmula 4d en el Esquema 17. detalles experimentales adicionales para el método del Esquema 21 son ilustrados en el Ejemplo 16.

Los compuestos de Fórmula 38 pueden ser preparados a partir de compuestos de Fórmula 33 como se describe en el Esquema 22.

Esquema 22



en donde R^{13} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

En este método, un compuesto de hidrazina de Fórmula 33 es puesto en contacto con un compuesto de Fórmula 40 (un

éster fumarato o maleato o una mezcla de ambos puede ser usada) en presencia de una base y un solvente. La base es típicamente una sal alcóxida de metal, tal como metóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, ter-butóxido de potasio, ter-butóxido de litio, y similares. Deben usarse cantidades mayores que 0,5 equivalentes de base versus el compuesto de Fórmula 33, preferiblemente entre 0,9 y 1,3 equivalentes. Deben usarse cantidades mayores que 1,0 equivalentes del compuesto de Fórmula 40, preferiblemente entre 1,0 y 1,3 equivalentes. Los solventes orgánicos apróticos polares y próticos polares pueden ser usados, tales como alcoholes, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y similares. Los solventes preferidos son alcoholes tales como metanol y etanol. Se prefiere especialmente que el alcohol sea el mismo que compone el éster fumarato o maleato y la base alcóxida. La reacción se lleva a cabo típicamente mezclando el compuesto de Fórmula 33 y la base en el solvente. La mezcla puede ser calentada o enfriada a la temperatura deseada y el compuesto de Fórmula 40 es añadido durante un período de tiempo. Las temperaturas típicas de reacción están entre 0°C y el punto de ebullición del solvente utilizado. La reacción puede ser llevada a cabo a presiones superiores

a la atmosférica para incrementar el punto de ebullición del solvente. Las temperaturas entre 30 y 90°C son generalmente las preferidas. La adición de tiempo puede ser tan rápida como la transferencia de calor lo permita. Los tiempos de adición típicos están entre 1 minuto y dos horas. La temperatura de reacción óptima y el tiempo de adición varían dependiendo de la identidad de los compuestos de Fórmula 33 y Formula 40. Después de la adición, la mezcla de reacción puede mantenerse por un tiempo a la temperatura de reacción. Dependiendo de la temperatura de reacción, el tiempo de permanencia puede estar entre 0 y 2 horas. Los tiempos típicos de permanencia están entre 10 a 60 minutos. La masa de reacción puede entonces ser acidificada por la adición de un ácido orgánico, tal como el ácido acético y similares, o un ácido inorgánico, tal como el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares. Dependiendo de las condiciones de reacción y los medios de aislamiento, la función $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ en el compuesto de Fórmula 38 puede ser hidrolizada a $-\text{CO}_2\text{H}$; por ejemplo, la presencia de agua en la mezcla de reacción puede promover tal hidrólisis. Si el ácido carboxílico ($-\text{CO}_2\text{H}$) se forma, puede ser nuevamente convertido a $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ en donde R^{13} es alquilo C_1 - C_4 usando métodos de esterificación bien conocidos en el

890

estado de la técnica. El producto deseado, un compuesto de Fórmula 38, puede ser aislado por métodos conocidos por aquellos versados en la técnica, tales como cristalización, extracción o destilación.

Es reconocido que algunos reactivos y condiciones de reacción descritas antes para preparar compuestos de Fórmula I pueden no ser compatibles con ciertas funcionalidades presentes en los intermediarios. En estas instancias, la incorporación de secuencias de protección/desprotección o las interconversiones de grupo funcional dentro de la síntesis ayudará en la obtención de los productos deseados. El uso y escogencia de los grupos de protección serán evidentes para una persona entrenada en síntesis químicas (ver, por ejemplo, Greene, T.W.; Wutz, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2^a ed.; Wiley: New York, 1991). Una persona entrenada en la técnica reconocerá que, en algunos casos, después de la introducción de un reactivo dado como está descrito en cualquier esquema individual, puede ser necesario realizar Etapas de síntesis de rutina adicionales no descritas en detalle para completar la síntesis de compuestos de Fórmula I. Una persona entrenada en la técnica también reconocerá que puede ser

891

necesario realizar una combinación de las Etapas ilustradas en los anteriores esquemas, en un orden diferente al implicado en la secuencia particular presentada para preparar los compuestos de Fórmula I.

Se cree que una persona entrenada en la técnica, usando la descripción precedente puede preparar compuestos de Fórmula I de la presente invención en forma completa. Los siguientes Ejemplos son, por lo tanto, desarrollados como meramente ilustrativos, y no son de ninguna manera una limitación de la descripción. Los porcentajes son en peso excepto por las mezclas de solventes cromatográficos, o donde se indique lo contrario. Las partes y porcentajes para las mezclas de solventes cromatográficos son en volumen a menos que se indique lo contrario. Los espectros RMN ^1H se reportan en ppm campo bajo de tetrametilsilano; s significa singlete, d significa doblete, t significa triple, q significa cuarteto, m significa múltiple, dd significa doble de dobletes, dt significa doble de triples, br s significa singlete ancho.

EJEMPLO 1

Preparación de 2-[1-Etil-3-trifluorometilpirazol-5-il
carbamoil]-3-metil-N-(1-
Metiletil)benzamida

EtapA A: Preparación de 3-Metil-N-(1-metiletil)-2-
nitrobenzamida

Una solución de ácido 3-metil-2-nitrobenzoico (2,00 g, 11,0 mmol) y trietilamina (1,22 g, 12,1 mmol) en 25 ml de cloruro de metileno fue enfriada a 10°C. El cloroformato de etilo fue cuidadosamente añadido y un precipitado sólido se formó. Después de agitar durante 30 minutos, se le añadió isopropilamina (0,94 g, 16,0 mmol) resultando una solución homogénea. La reacción fue agitada durante una hora adicional, vertida en agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos orgánicos fueron lavados con agua, secados sobre sulfato de magnesio y evaporados a presión reducida para producir 1,96 g del intermediario deseado como un sólido blanco que funde a 126-128°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,24 (d, 6H); 2,38 (s, 3H); 4,22 (m, 1H); 5,80 (br s, 1H); 7,40 (m, 3H).

893

Etapa B: Preparación de 2-Amino-3-metil-N-(1-metiletil)benzamida

La 2-nitrobenzamida del Etapa A (1,70 g, 7,6 mmol) fue hidrogenada sobre 5% Pd/C en 40 ml de etanol a 50 psi. Cuando cesó la presión de hidrógeno, la reacción fue filtrada a través de un filtro de apoyo de diatomáceas Celite® y luego se lavó a éste con éter. El filtrado se evaporó a presión reducida para producir 1,41 g del compuesto del título como un sólido que funde a 149-151°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,24 (dd, 6H); 2,16 (s, 3H); 4,25 (m, 1H); 5,54 (br s, 2H); 5,85 (br s, 1H); 6,59 (t, 1H); 7,13 (d, 1H); 7,17 (d, 1H).

Etapa C: Preparación de Ácido 1-Etil-3-trifluorometilpirazol-5-il carboxílico

A una mezcla de 3-trifluorometilpirazol (5 g, 37 mmol) y carbonato de potasio en polvo (10 g, 72 mmol) agitados en 30 ml de N,N-dimetilformamida, se le añadió yodoetano (8 g, 51 mmol) gota a gota. Después de un exotérmico

894

moderado, la reacción fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue repartida entre 100 ml de éter dietílico y 100 ml de agua. La capa de éter fue separada, lavada con agua (3X) y solución salina, y secada sobre sulfato de magnesio. La evaporación del solvente al vacío rindió 4 g de aceite.

A 3,8 g de este aceite agitados en 40 ml de tetrahidrofurano bajo atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo seco/acetona, se le añadieron gota a gota 17 ml de una solución 2,5 M de n-butililitio en tetrahidrofurano (43 mmol), y la solución fue agitada durante 20 minutos a -78°C . Un exceso de dióxido de carbono gaseoso se burbujeó dentro de la solución agitada a una velocidad moderada durante 10 minutos. Después de la adición de dióxido de carbono, se le permitió a la reacción alcanzar lentamente la temperatura ambiente y se la agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue repartida entre éter dietílico (100 ml) e hidróxido de sodio acuoso 0,5 N (100 ml). La capa básica fue separada y acidificada con ácido clorhídrico concentrado hasta un pH de 2-3. La mezcla acuosa fue extraída con acetato de etilo (100 ml) y el extracto orgánico fue lavado con agua y solución salina y secada sobre sulfato de magnesio. El residuo oleoso, que

895

quedó después de la evaporación del solvente al vacío, fue triturado a un sólido a partir de una pequeña cantidad de 1-clorobutano. Después de filtrado y secado, una muestra ligeramente impura del ácido 1-etil-3-trifluorometil-pirazol-5-il carboxílico (1,4 g) fue obtenida como un sólido que funde en un rango.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,51 (t, 3H); 4,68 (q, 2H); 7,23 (s, 1H); 9,85 (br s, 1H).

Etapa D: Preparación de 2-[1-Etil-3-trifluorometilpirazol-5-il carbamoil]-3-metil-N-(1-metiletil)benzamida

A una solución de ácido 1-etil-3-trifluorometil-pirazol-5-il carboxílico (esto es, el producto del Etapa C) (0,5 g, 2,4 mmol) agitada en 20 ml de cloruro de metileno, se le añadió cloruro de oxalilo (1,2 ml, 14 mmol). Después de la adición de 2 gotas de N,N-dimetilformamida, se presentó espuma y burbujeo. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 1 hora como una solución amarilla. Después de enfriar, el solvente fue removido al vacío y el residuo resultante disuelto en 20 ml de tetrahidrofurano. A la solución agitada, se le añadió 2-

896 00276

amino-3-metil-N-(1-metiletil)benzamida (esto es, el producto de la Etapa B) (0,7 g, 3,6 mmol) seguido por una adición gota a gota de N.N-diisopropiletilamina (3 ml, 17 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción fue repartida entre acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1N (75 ml). La capa orgánica separada fue lavada con agua y solución salina y secada sobre sulfato de magnesio. La evaporación al vacío dejó un residuo sólido blanco, el cual después de purificación en columna cromatográfica instantánea sobre sílica gel (2:1 hexanos/acetato de etilo) produjo 0,5 g del compuesto del título, un compuesto de la presente invención, que funde a 223-226°C.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 1,06 (d, 6H); 1,36 (t, 3H); 2,45 (s, 3H); 3,97 (m, 1H); 4,58 (q, 2H); 7,43-7,25 (m, 3H); 7,45 (s, 1H); 8,05 (d, 1H); 10,15 (s, 1H).

EJEMPLO 2

Preparación de N-[2-Metil-6-[[[1-metiletil)amino]carboxil]fenil]-1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

Etapas A: Preparación de 2-Metil-1-fenil-4-
(trifluorometil)-1H-pirazol

Una solución de 1,1,1-trifluoropentano-2,4-diona (20,0 g, 0,130 moles) en ácido acético glacial (60 ml) fue enfriada a 7°C usando un baño de hielo/agua. La fenilhidrazina (14,1 g, 0,130 moles) fue añadida gota a gota durante un período de 60 minutos. La masa de reacción incrementó su temperatura a 15°C durante la adición. La solución de color naranja resultante fue mantenida a condición ambiente durante 60 minutos. La mayor parte del ácido acético fue removido en un rotaevaporador en un baño de temperatura a 65°C. El residuo fue disuelto en cloruro de metileno (150 ml). La solución fue lavada con bicarbonato de sodio acuoso (3 g en 50 ml de agua). La capa orgánica de color rojo púrpura fue separada, tratada con carbón activado (2 g) y $MgSO_4$, y luego filtrada. Los volátiles fueron removidos en un rotaevaporador. El producto crudo consistió de 28,0 g de un aceite de color rosa, el cual contenía ~89% del producto deseado y 11% de 1-fenil-5-(trifluorometil)-3-metilpirazol.

898

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2,35 (s, 3H); 6,76 (s, 1H); 7,6-7,5 (m, 5H).

Etapas B: Preparación del ácido 1-Fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico

Una muestra de 2-metil-1-fenil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol crudo (esto es, el producto del Etapa A) (~89%, 50,0 g, 0,221 moles) fue mezclada con agua (400 ml) y cloruro de cetiltrimetilamonio (4,00 g, 0,011 moles). La mezcla fue calentada a 95°C. El permanganato de potasio fue añadido en 10 porciones iguales, separados en intervalos ~8 minutos. La masa de reacción fue mantenida a 95-100°C, durante este período. Después de que la última porción fue añadida, la mezcla fue mantenida ~15 minutos a 95-100°C, después de lo cual el color púrpura del permanganato se ha disipado. La masa de reacción fue filtrada mientras estaba caliente (~75°C) con la ayuda de un lecho de 1 cm de un filtro de apoyo de diatomáceas Celite® sobre un embudo con frita de vidrio gruesa de 150 ml. La torta del filtro fue lavada con agua caliente (~50°C) (3x100 ml). El filtrado combinado y los lavados fueron extraídos con éter (2x100 ml) para remover una pequeña cantidad de material insoluble en agua de color

22.9
899

amarillo. La capa acuosa fue purgada con nitrógeno para remover el éter residual. La solución alcalina incolora y clara fue acidificada añadiéndole ácido clorhídrico concentrado gota a gota hasta que el pH alcanzó ~1,3 (28 g, 0,28 moles). La salida de gas fue vigorosa durante los primeros dos tercios de la adición. El producto fue recolectado por filtración, lavado con agua (3x40 ml), luego secado durante la noche a 55°C al vacío. El producto consistió de 11,7 g de un polvo cristalino blanco, el cual era esencialmente puro basado en RMN ¹H.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,33 (s, 1H); 7,4-7,5 (m, 5H).

Etapas C: Preparación de Cloruro de 1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carbonilo

Una muestra de ácido 1-fenil-3-(trifluorometil)pirazol-5-carboxílico crudo (esto es, el producto del paso B) (4,13 g, 16,1 mmol) fue disuelta en cloruro de metileno (45 ml). La solución fue tratada con cloruro de oxalilo (1,80 ml, 20,6 mmol), seguida por N,N-dimetilformamida (0,010 ml, 0,13 mmol). La liberación de gas comenzó tan pronto se añadió el catalizador N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción fue agitada por ~20 minutos bajo condiciones ambientales, luego fue calentada a reflujo por un período

23-0
900

de 35 minutos. Los volátiles fueron removidos colocando la mezcla de reacción en un rotaevaporador con una temperatura de baño de 55°C. El producto consistió en 4,43 g de un aceite amarillo claro. La única impureza observada por RMN ¹H fue N,N-dimetilformamida.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,40 (m, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,50-7,53 (m, 4H).

Etapa D: Preparación de N-[2-Metil-6-[[[1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

Una muestra de anhídrido 3-metilisatoico (0,30 g, 1,7 mmol) parcialmente disuelta en piridina (4,0 ml) fue tratada con cloruro de 1-fenil-3-(trifluorometilpirazol)-5-carboxilo (esto es, el producto del Etapa C) (0,55 g, 1,9 mmol). La mezcla fue calentada a ~95°C por un período de 2 horas. La solución naranja resultante fue enfriada a 29°C, luego fue tratada con isopropilamina (1,00 g, 16,9 mmol). La masa de reacción se calentó exotérmicamente a 39°C. Fue adicionalmente calentada a 55°C por un período de 30 minutos, después de lo cual se formó mucho precipitado. La masa de reacción fue disuelta en

902

diclorometano (150 ml). La solución fue lavada con ácido acuoso (5 ml de HCl concentrado en 45 ml de agua), luego con base acuosa (2 g de carbonato de sodio en 50 ml de agua). La capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y luego concentrada en un rotaevaporador. Luego de reducir hasta ~4 ml, los cristales del producto se habían formado. La suspensión fue diluida con ~10 ml de éter, después de lo cual más producto se precipitó. El producto fue aislado por filtración, lavado con éter (2x10 ml), luego lavado con agua (2x50 ml). La torta húmeda fue secada durante 30 minutos a 70°C al vacío. El producto, un compuesto de la presente invención, consistente en 0,52 g de un polvo completamente blanco que funde a 260-262°C.

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,07 (d, 6H); 2,21 (s, 3H); 4,02 (octeto, 1H); 7,2-7,4 (m, 3H); 7,45-7,6 (m, 6H); 8,10 (d, 1H); 10,31 (s, 1H).

EJEMPLO 3

Preparación de N-[2-Metil-6-[[[1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-3-(trifluorometil)-1-[3-(trifluorometil)-2-piridinil]-1H-pirazol-5-carboxamida

903

litio (2N en heptano/tetrahidrofurano, (Aldrich) 9,5 ml, 19 mmol) y la mezcla oscura resultante fue agitada durante 10 minutos. Dióxido de carbono seco fue burbujeado a través de la mezcla durante 15 minutos. A la mezcla se le permitió calentarse hasta 23°C y fue tratada con agua (50 ml) e hidróxido de sodio 1N (10 ml). La mezcla acuosa fue extraída con éter (100 ml) y luego acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico 6N hasta pH 1-2 y extraída dos veces con diclorometano. La capa orgánica fue secada con sulfato de magnesio y concentrada para dar el compuesto del título (1,5 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,6 (m, 1H); 7,95 (m, 1H); 8,56 (m, 1H); 8,9 (m, 1H); 14,2 (br, 1H).

Etapas C: Preparación de N-[2-Metil-6-[[[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-3-(trifluorometil)-1-[3-(trifluorometil)-2-piridinil]-1H-pirazol-5-carboxamida

Una mezcla del compuesto del título del Ejemplo 3, Etapa B (0,54 g, 1,1 mmol), el compuesto del título del Ejemplo 1, Etapa B (0,44 g, 2,4 mmol) y cloruro de BOP (por sus siglas en inglés) (bis(2-oxo-oxazolidinil)fosfinil

984

cloruro, 0,54 g, 2,1 mmol) en acetonitrilo (13 ml) fue tratada con trietilamina (0,9 ml). La mezcla fue agitada en un vial de centelleo cerrado por 18 horas. La reacción fue repartida entre acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico 1N. La capa de acetato de etilo fue lavada sucesivamente con ácido clorhídrico 1N (50 ml), hidróxido de sodio 1N (50 ml) y solución saturada de cloruro de sodio (50 ml). La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El residuo fue sometido a una columna de cromatografía sobre sílica gel con hexanos/acetato de etilo (5:1 a 3:1) como eluyente. El compuesto del título (0,43 g), un compuesto de la presente invención, fue aislado como un sólido blanco. p.f. 227-230°C.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,2 (m, 6H); 4,15 (m, 1H); 5,9 (br d, 1H); 7,1 (m, 1H); 7,2 (m, 2H); 7,4 (s, 1H); 7,6 (m, 1H); 8,15 (m, 1H); 8,74 (m, 1H); 10,4 (br, 1H).

EJEMPLO 4

Preparación de 1-(3-Cloro-2-piridinil)-N-[2-metil-6-[(1-metiletil)amino]carbonil]-fenil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

905

EtapA A: Preparación de 3-Cloro-2-{3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il}piridina

A una mezcla de 2,3-dicloropiridina (99,0 g, 0,67 mol) y 3-(trifluorometil)-pirazol (83 g, 0,61 mol) en N,N-dimetilformamida seca (300 ml) se le añadió carbonato de potasio (166,0 g, 1,2 mol) y la reacción fue entonces calentada a 110-125°C durante 48 horas. La reacción fue enfriada a 100°C y filtrada a través de un filtro de apoyo de diatomáceas Celite® para ayudar a remover sólidos. La N,N-dimetilformamida y un exceso de dicloropiridina fueron removidos por destilación a presión atmosférica. La destilación del producto a presión reducida (p.e. 139-141°C, 7 mm) produjo el intermediario deseado como un aceite amarillo claro (113,4 g)

RMN ¹H (CDCl₃) δ 6,78 (s, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,45 (d, 1H).

EtapA B: Preparación del Ácido 1-(3-Cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5- Carboxílico

A una solución de 3-cloro-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridina (esto es, el producto del Etapa A) (105,0 g, 425 mmol) en tetrahidrofurano seco (700 ml) a -75°C se le añadió por medio de una cánula a -30°C, solución de diisopropilamida de litio (425 mmol) en tetrahidrofurano seco (300 ml). La solución rojo profundo fue agitada durante 15 minutos, después de lo cual el dióxido de carbono fue burbujeado a su través a -63°C hasta que la solución se hace amarillo pálido y el proceso exotérmico cesa. La reacción fue agitada por 20 minutos adicionales y luego sofocada con agua (20 ml). El solvente fue removido a presión reducida, y la mezcla de reacción repartida entre éter y solución de hidróxido de sodio acuosa 0,5N. Los extractos acuosos fueron lavados con éter (3x), filtrados a través de un filtro de apoyo de diatomáceas Celite® para remover los residuos sólidos, y luego acidificados hasta un pH de aproximadamente 4, en cuyo punto un aceite naranja es formado. La mezcla acuosa fue agitada vigorosamente y se le añadió ácido adicional para bajar el pH a 2,5-3. El aceite naranja congelado dentro de un sólido granular, el cual fue filtrado, lavado sucesivamente con agua y ácido clorhídrico 1N, y secado al vacío a 50°C para producir el producto del título como un sólido completamente blanco (130 g). (El

007

producto de otro proceso siguiendo procedimientos similares fundió a 175-176°C).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,61 (s, 1H); 7,76 (dd, 1H); 8,31 (d, 1H); 8,60 (d, 1H).

Etapas C: Preparación de 8-Metil-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona

A una solución de ácido 2-amino-3-metilbenzoico (6 g) en 1,4-dioxano seco (50 ml) se le añadió gota a gota una solución de triclorometil cloroformato (8 ml) en 1,4-dioxano seco (25 ml), con enfriamiento hielo-agua para mantener la temperatura de la reacción por debajo de 25°C. Un precipitado blanco comenzó a formarse durante la adición. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos precipitados fueron removidos por filtración y lavados con en 1,4-dioxano (2x20 ml) y hexano (2x15 ml) y secados al aire para dar 6,51 g de un sólido completamente blanco.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2,33 (s, 3H); 7,18 (t, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,78 (d, 1H); 11,0 (br s, 1H).

908

Etapa D: Preparación de 2-[1-(3-Cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-8-metil-4H-3,1-benzoxazina-4-ona

A una suspensión del producto ácido carboxílico preparado como en el Etapa B (146 g, 500 mmol) en diclorometano (aproximadamente 2 L) se le añadió N,N-dimetilformamida (20 gotas) y cloruro de oxalilo (67 ml, 750 mmol) en porciones de aproximadamente 5 ml durante aproximadamente 2 horas. Una vigorosa evolución de gas ocurrió durante la adición. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue concentrada al vacío para dar el cloruro ácido crudo como una mezcla naranja opaco. Este material fue recogido en diclorometano, filtrado para remover algunos sólidos y luego reconcentrado y usado sin una purificación adicional. El cloruro ácido crudo fue disuelto en acetonitrilo (250 ml) y añadido a una suspensión del producto del Etapa C en acetonitrilo (400 ml). Se le añadió piridina (250 ml); la mezcla fue agitada durante 15 minutos a temperatura ambiente, luego calentada hasta reflujo durante 3 horas. La mezcla resultante fue enfriada a temperatura ambiente y agitada durante la noche para dar una masa sólida. Se le añadió acetonitrilo

409

adicionalmente y la mezcla fue nuevamente mezclada para formar una suspensión gruesa. Los sólidos fueron recolectados y lavados con acetonitrilo frío. Los sólidos fueron secados al aire y al vacío a 90°C durante 5 horas para dar 144,8 g de un sólido blanco esponjoso.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,84 (s, 3H); 7,4 (t, 1H); 7,6 (m, 3H); 8,0 (dd, 1H); 8,1 (s, 1H); 8,6 (d, 1H).

Etapas E: Preparación de 1-(3-Cloro-2-piridinil)-N-[2-metil-6-[[[(1-metiletil)-amino]carbonil]fenil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

A una suspensión del producto benzoxazinona del Etapa D (124 g, 300 mmol) en diclorometano (500 ml) se le añadió gota a gota isopropilamina (76 ml, 900 mmol) a temperatura ambiente. La temperatura de la mezcla de reacción de color rosa y de la suspensión disminuyó durante la adición. La mezcla de reacción fue entonces calentada a reflujo durante 1,5 horas. Se formó una nueva suspensión. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se le añadió éter dietílico (1,3 L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos fueron recolectados y lavados con

910

éter. Los sólidos fueron secados al aire y luego al vacío a 90°C durante 5 horas para dar 122 g del compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanco esponjoso, que funde a 194-196°C.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,23 (d, 6H); 2,21 (s, 3H); 4,2 (m, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,2 (t, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,8 (d, 1H); 8,5 (d, 1H); 10,4 (s, 1H).

EJEMPLO 5

Preparación alternativa de 1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[2-metil-6-[[[(1-metiletil)amino]-carbonil]fenil]-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

A una solución del producto ácido carboxílico preparado como en el Ejemplo 4, Etapa B (28 g, 96 mmol) en diclorometano (240 ml) se le añadió N,N-dimetilformamida (12 gotas) y cloruro de oxalilo (15,8 g, 124 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta que cesó la evolución de gas (aproximadamente 1,5 horas). La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el cloruro ácido crudo como un aceite que fue utilizado sin purificación adicional. El cloruro ácido

981

crudo fue disuelto en acetonitrilo (95 ml) y se añadió a una solución de la benzoxazina-2,4-diona preparada como en el Ejemplo 4, Etapa C en acetonitrilo (95 ml). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente (aproximadamente 30 minutos). Se le añadió piridina (95 ml) y la mezcla se calentó hasta alrededor de 90°C (aproximadamente 1 hora). La mezcla de reacción fue enfriada hasta alrededor de 35°C y se le añadió isopropilamina (25 ml). La mezcla de reacción se calentó exotérmicamente durante la adición y luego fue mantenida alrededor de 50°C (aproximadamente 1 hora). La mezcla de reacción fue entonces vertida en agua hielo y agitada. El precipitado resultante fue recolectado por filtración, lavado con agua y secado al vacío durante la noche para dar 37,5 g del compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido tostado.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,23 (d, 6H); 2,21 (s, 3H); 4,2 (m, 1H); 5,9 (d, 1H); 7,2 (t, 1H); 7,3 (m, 2H); 7,31 (s, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,8 (d, 1H); 8,5 (d, 1H); 10,4 (s, 1H).

9/2

EJEMPLO 6

Preparación de N-[4-cloro-2-metil-6-[[[1-metiletil)amino]-carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

Etapas A: Preparación del ácido 2-Amino-3-metil-5-clorobenzoico

A una solución de ácido 2-amino-3-metilbenzoico (Aldrich, 15,0 g, 99,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (13,3 g, 99,2 mmol) y la mezcla de reacción fue calentada a 100°C durante 30 minutos. El calor fue removido, la reacción fue enfriada a temperatura ambiente y así permaneció durante la noche. La mezcla de reacción fue entonces vertida lentamente en hielo-agua (250 ml) hasta precipitar un sólido blanco. El sólido fue filtrado y lavado cuatro veces con agua y luego recogido en acetato de etilo (900 ml). La solución de acetato de etilo fue secada sobre sulfato de magnesio evaporada a presión reducida y el sólido residual fue lavado con éter para producir el intermediario deseado como un sólido blanco (13,9 g).

913

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,11 (s, 3H); 7,22 (s, 1H); 7,55 (s, 1H).

Etapas B: Preparación de 3-cloro-2-[3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridina

A una mezcla de 2,3-dicloropiridina (99,0 g, 0,67 mol) y 3-trifluorometil pirazol (83 g, 0,61 mol) en N,N-dimetilformamida seca (300 ml) se le añadió carbonato de potasio (166,0 g, 1,2 mol) y la reacción fue entonces calentada a 110-125°C durante 48 horas. La reacción fue enfriada a 100°C y filtrada a través de un filtro de apoyo de diatomáceas Celite® para remover los sólidos. La N,N-dimetilformamida y el exceso de dicloropiridina fueron removidos por destilación a presión atmosférica. La destilación del producto a presión reducida (p.e. 139-141°C, 7 mm) produjo el compuesto del título como un aceite amarillo claro (113,4 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 6,78 (s, 1H); 7,36 (t, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 8,45 (d, 1H).

Etapas C: Preparación de ácido 1-(3-Cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxílico

914

A una solución del producto pirazol del Etapa B (105,0 g, 425 mmol) en tetrahidrofurano seco (700 ml) a -75°C se le añadió a través de una cánula a menos -30°C , una solución de diisopropilamida de litio (425 mmol) en tetrahidrofurano seco (300 ml). La solución de color rojo profundo fue agitada durante 15 minutos, después de lo cual se le burbujeó a su través dióxido de carbono a -63°C hasta que la solución se tornó de color amarillo pálido y cesó de ser exotérmico. La reacción fue agitada durante 20 minutos adicionales y luego apagada con agua (20 ml) el solvente fue removido a presión reducida, y la mezcla de reacción fue repartida entre éter y solución de hidróxido de sodio acuosa 0,5N. Los extractos acuosos fueron lavados con éter (3x), filtrados a través de un filtro de apoyo de diatomáceas Celite® para remover los sólidos residuales, y luego acidificados hasta un pH de aproximadamente 4, en cuyo punto se formó un aceite naranja. La mezcla acuosa fue agitada vigorosamente y se le añadió más ácido hasta bajar el pH a 2,5-3. El aceite naranja fue congelado en un sólido granulado, el cual fue filtrado, lavado sucesivamente con agua y ácido clorhídrico 1N, y secado al vacío a 50°C para dar el producto del título como un sólido completamente blanco.

(130 g). (El producto obtenido a partir de un procedimiento similar fundió a 175-176°C).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 7,61 (s, 1H); 7,76 (dd, 1H); 8,31 (d, 1H); 8,60 (d, 1H).

Etapa D: Preparación de 6-cloro-2-[1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]-8-metil-4H-3,1-benzoxazina-4-ona

A una solución de cloruro de metanosulfonilo (2,2 ml, 28,3 mmol) en acetonitrilo (75 ml) se le añadió gota a gota una mezcla del ácido carboxílico producto del Etapa C (7,5 g, 27,0 mmol) en trietilamina (3,75 ml, 27,0 mmol) en acetonitrilo (75 ml) a 0-5°C. La temperatura de reacción fue entonces mantenida a 0°C durante las sucesivas adiciones de reactivos. Después de agitar durante 20 minutos, el ácido 2-amino-3-metil-5-clorobenzoico del Etapa A (5,1 g, 27,0 mmol) fue añadido y se continuó con la agitación durante otros 5 minutos adicionales. Una solución de trietilamina (7,5 ml, 54,0 mmol) en acetonitrilo (15 ml) fue entonces añadida gota a gota, y la mezcla de reacción fue agitada durante 45 minutos, seguido por la adición de cloruro de

000000

916

metanosulfonilo (2,2 ml, 28,3 mmol). La mezcla de reacción fue entonces calentada a temperatura ambiente y agitada durante la noche se añadieron entonces aproximadamente 75 ml de agua para precipitar 5,8 g de un sólido amarillo. 1 gramo adicional del producto fue asilado por extracción sobre el filtrado para producir un total de 6,8 g del compuesto del título como un sólido amarillo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,83 (s, 3H); 7,50 (s, 1H); 7,53 (m, 2H); 7,99 (m, 2H); 8,58 (d, 1H).

Etapas E: Preparación de N-[4-Cloro-2-metil-6-[[[(1-metiletil)amino]carbonil]-fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

A una solución del producto benzoxazinona del Etapa D (5,0 g, 11,3 mmol) en tetrahydrofurano (35 ml), se le añadió gota a gota isopropilamina (2,9 ml, 34,0 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue entonces calentada hasta que todos los sólidos se disolvieron y se agitó durante 5 minutos adicionales, en donde la cromatografía de capa delgada sobre sílica gel confirmó que la reacción se completó. El

solvente tetrahidrofurano fue evaporado a presión reducida, y el sólido residual fue purificado por cromatografía sobre sílica gel, seguido por trituración con éter/hexano para producir el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido (4,6 g), que funde a 195-196°C.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,21 (d, 6H); 2,17 (s, 3H); 4,16 (m, 1H); 5,95 (br d, 1H); 7,1-7,3 (m, 2H); 7,39 (s, 1H); 7,4 (m, 1H); 7,84 (d, 1H); 8,50 (d, 1H); 10,24 (br s, 1H).

EJEMPLO 7

Preparación de N-[4-Cloro-2-metil-6-
[(metilamino)carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-3-
(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxamida

A una solución del producto benzoxazinona del Ejemplo 6, Etapa D (4,50 g, 10,18 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 70 ml) se le añadió metilamina gota a gota (solución 2,0 M en THF, 15 ml, 30,0 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 5 minutos. El solvente tetrahidrofurano fue evaporado a presión reducida y el sólido residual fue purificado por

918

cromatografía sobre sílica gel para producir 4,09 g del compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanco que funde a 185-186°C.

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ 2,17 (s, 3H); 2,65 (d, 3H); 7,35 (d, 1H); 7,46 (dd, 1H); 7,65 (dd, 1H); 7,74 (s, 1H); 8,21 (d, 1H); 8,35 (br q, 1H); 8,74 (d, 1H); 10,39 (s, 1H).

EJEMPLO 8

Preparación de 3-Cloro-N-[4-cloro-2-metil-6-[[[1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida

Etapas A: Preparación de 3-Cloro-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida

A una solución de N dimetilsulfamoilpirazol (188,0 g, 1,07 mol) en tetrahidrofurano seco (1500 ml) a - 78°C se le añadió gota a gota una solución de n-butililitio 2,5 M (472 ml, 1,18 mol) en hexano mientras se mantenía la temperatura por debajo de - 65°C. Luego de completar la adición, la mezcla de reacción fue mantenida a - 78°C por 45 minutos adicionales, después de los cuales se añadió

919

gota a gota una solución de hexacloroetano (279 g, 1,18 mol) en tetrahidrofurano (120 ml). La mezcla de reacción fue mantenida durante una hora a -78°C , calentada a -20°C y luego apagada con agua (1 L). La mezcla de reacción fue extraída con cloruro de metileno (4x500 ml); los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentrados. El producto crudo fue además purificado sobre sílica gel usando cloruro de metileno como eluyente para producir el compuesto del título como un aceite amarillo (160 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,07 (d, 6H); 6,33 (s, 1H); 7,61 (s, 1H).

Etapa B: Preparación de 3-Cloropirazol

Al ácido trifluoroacético (290 ml) se le añadió gota a gota el producto (160 g) del Etapa A, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego concentrada a presión reducida. El residuo fue recuperado en hexano, los sólidos insolubles fueron filtrados completamente, y el hexano fue concentrado para rendir el producto crudo como un aceite. El producto crudo fue además purificado por cromatografía sobre sílica gel usando éter/hexano (40:60) como eluyente para

920

rendir el producto del título como un aceite amarillo (64,44 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 6,39 (s, 1H); 7,66 (s, 1H); 9,6 (br s, 1H).

Etapla C: Preparación de 3-Cloro-2-(3-cloro-1H-pirazol-1-il)piridina

A una mezcla de 2,3-dicloropiridina (92,60 g, 0,629 mol) y 3-cloropirazol (esto es, el producto de Etapa B) (64,44 g, 0,629 mol) en N,N-dimetilformamida (400 ml) se le añadió carbonato de potasio (147,78 g, 1,06 mol), y la mezcla de reacción fue entonces calentada a 100°C durante 36 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y vertida lentamente sobre hielo agua. Los sólidos precipitados fueron filtrados y lavados con agua. La torta sólida del filtro fue recogida en acetato de etilo, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El sólido crudo fue cromatografiado sobre sílica gel usando acetato de etilo/ hexano al 20% como eluyente para rendir el producto del título como un sólido blanco (39,75 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 6,43 (s, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,90 (d, 1H); 8,09 (s, 1H); 8,41 (d, 1H).

Etapa D: Preparación del ácido 3-Cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico

A una solución del producto pirazol del Etapa C (39,75 g, 186 mmol) en tetrahidrofurano seco (400 ml) a -78°C se le adicionó gota a gota una solución de diisopropilamida de litio 2,0 M en tetrahidrofurano. Se burbujeó dióxido de carbono a través de la solución ámbar durante 14 minutos después de los cuales la solución se torno amarilla oscura pálida. La reacción se hizo básica con solución de hidróxido de sodio acuosa 1N y extraída con éter (2x500 ml). Los extractos acuosos fueron acidificados con ácido clorhídrico 6N y extraídos con acetato de etilo (3x500 ml). Los extractos de acetato de etilo fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentrados para rendir el producto del título como un sólido completamente blanco (42,96 g). (El producto obtenido a partir de un procedimiento similar fundió a $198-199^\circ\text{C}$).

922
03102

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6,99 (s, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,93 (d, 1H); 8,51 (d, 1H).

Etapas E: Preparación de 6-Cloro-2-{3-cloro-1-{3-cloro-2-piridinil}-1H-pirazol-5-il}-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

A una solución de metanosulfonil cloruro (6,96 g, 61,06 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se le añadió gota a gota una mezcla del ácido carboxílico producto del Etapa D (15,0 g, 58,16 mmol) y trietilamina (5,88 g, 58,16 mmol) en acetonitrilo (150 ml) a -5°C . La mezcla de reacción fue entonces agitada durante 30 minutos a 0°C . Luego, se añadió el ácido 2-amino-3-metil-5-clorobenzoico del Ejemplo 6, Etapa A (10,79 g, 58,16 mmol), y la agitación se continuó por 10 minutos más. Una solución de trietilamina (11,77 g, 116,5 mmol) en acetonitrilo fue entonces añadida gota a gota mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10°C . La mezcla de reacción fue agitada durante 60 minutos a 0°C , y luego se le añadió metanosulfonil cloruro (6,96 g, 61,06 mmol). La mezcla de reacción fue entonces calentada a temperatura ambiente y agitada durante 2 horas más. La mezcla de reacción fue entonces concentrada y el producto crudo fue

023 03

cromatografiado sobre sílica gel usando cloruro de metileno como eluyente para rendir el producto del título como un sólido amarillo (9,1 g).

(El producto obtenido a partir de un procedimiento similar fundió a 175-176°C).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,81 (s, 3H); 7,16 (s, 1H); 7,51 (m, 2H); 7,98 (d, 2H); 8,56 (d, 1H).

Etapla F: Preparación de 3-cloro-N-[4-cloro-2-metil]-6-
[[[(1-metietil)amino]-carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-
piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida

A una solución del producto benzoxazinona del Etapa E (6,21 g, 15,21 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añadió isopropilamina (4,23 g, 72,74 mmol) y la mezcla de reacción fue entonces calentada a 60°C, agitada durante 1 hora y luego enfriada a temperatura ambiente. El solvente tetrahidrofurano fue evaporado a presión reducida, y el residuo sólido fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para rendir el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanco (5,05 g) que funde a 173-175°C.

02403
924

RMN ^1H (CDCl_3) δ 1,23 (d, 6H); 2,18 (s, 3H); 4,21 (m, 1H); 5,97 (d, 1H); 7,01 (m, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,24 (s, 1H); 7,41 (d, 1H); 7,83 (d, 1H); 8,43 (d, 1H); 10,15 (br s, 1H).

EJEMPLO 9

Preparación de 3-Cloro-N-[4-cloro-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida

A una solución del producto benzoxazinona del Ejemplo 8, Etapa E (6,32 g, 15,47 mmol) en tetrahydrofurano (50 ml) se le añadió metilamina (solución 2,0 M en THF, 38 ml, 77,38 mmol) y la mezcla de reacción fue calentada a 60°C, agitada durante 1 hora y luego enfriada a temperatura ambiente. El solvente tetrahydrofurano fue evaporado a presión reducida, y el residuo sólido fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para rendir el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido blanco (4,57 g) que funde a 225-226°C.

07105
925

RMN ^1H (CDCl_3) δ 2,15 (s, 3H); 2,93 (s, 3H); 6,21 (d, 1H); 7,06 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,20 (s, 1H); 7,42 (m, 1H); 7,83 (d, 1H); 8,42 (d, 1H); 10,08 (br s, 1H).

EJEMPLO 10

Preparación de 3-Bromo-N-[4-cloro-2-metil-6-[[[1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida

EtapA A: Preparación de 3-Bromo-N,N-dimetil-1H-pirazol-1-sulfonamida

A una solución de N-dimetilsulfamoilpirazol (44,0 g, 0,251 mol) en tetrahidrofurano seco (500 ml) a -78°C se le añadió gota a gota una solución de n-butilitio (2,5 M en hexano, 105,5 ml, 0,264 mol) mientras se mantiene la temperatura por debajo de -60°C . Un sólido grueso se formó durante la adición. Luego de completar la adición, la mezcla de reacción se mantuvo durante 1,5 minutos adicionales, luego de los cuales se añadió gota a gota una solución de 1,2-dibromo-tetracloroetano (90 g, 0,276 mol) en tatrahidrofurano (150 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -70°C . La mezcla de reacción se

000
26

tornó de color naranja claro; la agitación se continuó durante 15 minutos más. El baño a -78°C se retiró y la reacción se apagó con agua (600 ml). La mezcla de reacción fue extraída con cloruro de metileno (4x), y los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato de magnesio y concentrados. El producto crudo fue además purificado por cromatografía sobre sílica gel usando cloruro de metileno/hexano (50:50) como eluyente para rendir el producto del título como un aceite claro e incoloro (57,04 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ 3,07 (d, 6H); 6,44 (m, 1H); 7,62 (m, 1H).

Etapas B: Preparación de 3-Bromopirazol

Al ácido trifluoroacético (70 ml) se le añadió lentamente el producto bromopirazol (57,04 g) del Etapa A. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego concentrada a presión reducida. El residuo fue recuperado en hexano, los sólidos insolubles fueron filtrados y el hexano se evaporó para lograr el producto crudo como un aceite. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante cromatografía sobre sílica gel utilizando acetato de etilo/diclorometano

(10:90) como eluyente para lograr un aceite. El aceite se tomó en diclorometano, se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio acuosa, se extrajo con cloruro de metileno (3x), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para lograr el producto del título como un sólido blanco (25,9 g), p.f. 61-64° C.

¹H RMN (CDCl₃) δ 6,37 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 12,4 (br s, 1H).

Etapas C: Preparación de 2-(3-Bromo-1H-pirazol-1-il)-3-cloropiridina

A una mezcla de 2, 3-dicloropiridina (27,4 g, 185 mmol) y 3-bromopirazol (es decir el producto de la Etapa B) (25,4 g, 176 mmol) en N, N-dimetilformamida seca (88 mL) se agregó carbonato de potasio (48,6 g, 152 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 125° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y la mezcla de reacción se calentó a 125° C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente de cuarto y se vertió en agua de hielo (800 mL). Se formó un precipitado. Los sólidos precipitados se agitaron durante 1, 5 horas, se filtraron y se lavaron con agua (2x100

03/015518
428

ml). La torta de filtró sólido se tomó en cloruro de metileno y se lavó secuencialmente con agua, ácido clorhídrico 1N, solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, y agua soluble. Los extractos orgánicos fueron entonces secados sobre sulfato de magnesio y concentrados para lograr 39,9 g de un sólido rosado. El sólido crudo se suspendió en hexano y se agitó vigorosamente durante una hora. Los sólidos se filtraron, se lavaron con hexano y se secaron para lograr el producto del título como un polvo blanco apagado (30,4 g) determinándose que era >94% puro mediante RMN. Este material se utilizó sin purificación adicional en la Etapa D.

^1H RMN (CDCl_3) δ 6,52 (s, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,43 (d, 1H).

Etapa D: Preparación de ácido 3-Bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico

A una solución del producto de pirazol de la Etapa C (30,4 g, 118 mmol) en tetrahydrofurano seco (250 ml) a -76° se agregó gota a gota una solución de diisopropilamida de litio (118 mmol) en tetrahydrofurano en una proporción tal para mantener la temperatura por

424

debajo de -71°C . La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -76°C , y entonces se burbujeo dióxido de carbono durante 10 minutos, causando un calentamiento hasta -57°C . la mezcla de reacción se calentó hasta -20°C y se apagó con agua. La mezcla de reacción se concentró y se tomó en agua (1 L) y éter (500 ml), y luego se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso (1 N, 20 ml). Los extractos acuosos se lavaron con éter y se acidificaron con ácido clorhídrico. Los sólidos precipitados se filtraron, se lavaron con agua y se secaron para lograr el producto del título como un sólido bronceado (27,7 g). (El producto de otro proceso siguió similar procedimiento fundido a $200-201^{\circ}\text{C}$.)

^1H RMN ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ 7,25 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).

Etapas E: Preparación de 2-3-Bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-il-6-cloro-8-metil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona

Un procedimiento análogo aquel del ejemplo 6, Etapa D se utilizó para convertir el producto de ácido

930

pirazolocarboxílico del ejemplo 10, Etapa D (1,5 g, 4,96 mmol) y ácido 2-amino-3-metil-5-clorobenzoico (0,92 g, 4,96 mmol) al producto del título como un sólido (1,21 g).

^1H RMN(CDCl_3) δ 2,01 (s, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,26 (d, 1H).

Etapa F: Preparación de 3-Bromo-N-[4-cloro-2-metil-6-[[{1-metiletil}amino]-carbonil]fenil-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida

A una solución del producto de la Etapa E (0,20 g, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano se agregó isopropilamina (0,122 ml, 1,42 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 60° C durante 90 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente de cuarto. El solvente de tetrahidrofurano se evaporó bajo presión reducida, y el sólido se trituró con éter, se filtró, y se secó para lograr el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, o como un sólido (150 mg), p.f. 159-161° C.

^1H RMN (CDCl_3) δ 1,22 (d, 6H), 2,19 (s, 3H), 4,21 (m,

431

1H), 5, 99 (m, 1H), 7, 05 (m, 1H), 7, 22 (m, 2H), 7, 39 (m, 1H), 7, 82 (d, 1H), 8, 41 (d, 1H).

EJEMPLO 11

Preparación de 3-bromo-N-[4-cloro-2-metil-6-[(metilamino) carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida

A una solución del producto benzoxazinona del ejemplo 10, Etapa E (0, 20 g, 0, 44 mmol) en tetrahidrofurano se agregó metilamina (solución 2, 0 m en THF, 0, 514 ml, 1, 02 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 60° C durante 90 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente de cuarto. El solvente de tetrahidrofurano se evaporó bajo presión reducida, y el sólido residual se trituró con éter, se filtró, y se secó para lograr el compuesto del título, un compuesto de la presente invención, como un sólido (40 mg), p.f., 162-164° C.

¹H RMN(CDCl₃) δ 2,18 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 6,21 (m, 1H),

932

7,10 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,80 (d, 1H),
8,45 (d, 1H).

El siguiente Ejemplo 12 ilustra una preparación alternativa de ácido 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico que se puede utilizar para preparar, por ejemplo, 3-cloro-N[4-cloro-2-metil-6-[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida y 3-cloro-N-[4-cloro-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida, mediante etapas adicionales ilustradas en los ejemplos 8 y 9.

EJEMPLO 12

Preparación de ácido 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico

Etapas A: Preparación de etilo 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidinocarboxilato (alternativamente nominado etilo 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-pirazolidinona-5-carboxilato)

933

13

Un matraz de cuatro cuellos de 2-l equipado con un agitador mecánico, termómetro, embudo de adicción condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se cargó con etanol absoluto (250 ml) y se calentó hasta reflujo aproximadamente 83° C. Este fue entonces tratado con 3-cloro-2(1H)-piridinona hidrazona (68,0 g, 0,474 mol). La mezcla se recalentó hasta reflujo durante un periodo de cinco minutos. La lechada amarilla fue entonces tratada gota a gota con dietil maleato (88,0 ml, 0,544 mol) durante un periodo de cinco minutos. El índice de reflujo se incremento marcadamente durante la adición. Hacia el final de la adición se había disuelto todo el material de partida. La solución naranja-rojo resultante se mantuvo en reflujo durante 10 minutos. Después de ser enfriada hasta 65° C la mezcla de reacción se trato con ácido acético glacial (50,0 ml, 0,863 mol) se formó un precipitado. La mezcla se diluyó con agua (650 ml), originando la disolución del precipitado. La solución naranja se enfrió en un baño de hielo. El producto comenzó a precipitarse a los 28° c. la lechada se mantuvo aproximadamente 2° C durante 2 horas. El producto se aisló vía filtración se lavó con etanol acuoso (40%, 3 X

00114

50 ml), y luego se secó con aire sobre el filtró durante aproximadamente una hora se obtuvo el compuesto del producto del compuesto del título como un polvo naranja claro, altamente cristalino (70,3 g, 55% de rendimiento). No se observaron impurezas significativas mediante ^1H RMN

^1H RMN(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).

A un matraz de cuatro cuellos de 2-l equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, y una entrada de nitrógeno se cargó acetonitrilo (1000 ml) etilo 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidinocarboxilato (es decir el producto de la etapa A) (91,0g, 0,337 mol) y oxiclорuro de fósforo (35,0 ml, 0,375 mol). Luego de agregar el oxiclорuro de fósforo, la mezcla de autocalentó de 22 a 25° c y se formó precipitado. La lechada amarillo clara se calentó hasta reflujo a 83° c durante un periodo de 35 minutos, luego de lo cual se disolvió el precipitado. La solución naranja resultante se mantuvo en reflujo durante 45 minutos, luego de lo cual esta se volvió negra-verde. El condensador de reflujo se reemplazo con una cabeza de

destilación, y se removieron 650 ml de solvente mediante destilación. Un segundo matraz de cuatro cuellos de 2-l equipado con un agitador mecánico se cargó con bicarbonato de sodio (130 g, 1,55 mol) y agua (400 ml). A la mezcla de reacción concentrada se agregó a una lechada de bicarbonato de sodio durante un periodo de 15 minutos. La mezcla resultante de dos fases se agitó vigorosamente durante 20 minutos, tiempo durante el cual la evolución del gas había terminado. La mezcla se diluyó con diclorometano (250 ml) y luego se agitó durante 50 minutos. La mezcla se trato con aguda del filtró de tierra de diatomáceas celite® 545 (11 g) y luego se filtró para remover una sustancia negra, alquitranada que inhibiera separación de fase. En razón a que el filtrado fue lento de separar en diferentes fases, este se diluyó con diclorometano (200 ml) y agua (200 ml) y se trato con más celite® 545 (15 g). La mezcla se filtró, y el filtrado se transfirió aun embudo separatorio. La capa orgánica más pesada verde profundo se separo. Una capa de borde (50 ml) se filtró y luego se agregó a la capa orgánica. La solución orgánica (800 ml) se trato con sulfato de magnesio (30 g, y sílica (12 g), y la lechada se agitó magnéticamente durante 30 minutos. La lechada se filtró para remover el sulfato de magnesio y la sílica

03176
936

gel, que se había convertido en azul-verde profundo. La torta de filtró se lavó con diclorometano (100 ml). El filtrado se concentró sobre un evaporador rotatorio. El producto consistió de un aceite ámbar oscuro (92,0 g, 93% de rendimiento). Las únicas impurezas apreciables observadas mediante ^1H RMN fueron material de partida 1% y acetonitrilo 0,7%.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) 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),

Etapas C: Preparación de etilo 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilato (alternativamente denominado etilo 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-cloropirazol-5-carboxilato.

A un matraz de cuatro cuellos de 2-l equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargó con etilo 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato (es decir el producto de la etapa B) (95% de pureza, 99,5 g, 0,328 mol) acetonitrilo (1000 ml) y ácido sulfúrico 98%, (35,0 ml, 0,661 mol). La mezcla de

937

autocalentó de 22 a 35° c luego de agregar el ácido sulfúrico. Después de ser agitado durante varios minutos, la mezcla se trato con persulfato de potasio (140 g, 0,518 mol). La lechada se calentó hasta reflujo a 84° c durante 4,5 horas. La lechada naranja resultante a un caliente (50-65° c) se filtró para remover un precipitado fino, blanco. La torta de filtró se lavó con acetonitrilo (50 ml). El filtrado se concentró hasta aproximadamente 500 ml sobre un evaporador rotatorio. Un segundo matraz de cuatro cuello de 2-l equipado con un agitador mecánico se cargó con agua (1250 ml). La masa de reacción concentrada se agregó al agua durante un periodo de aproximadamente 5 minutos. El producto se disolvía a filtración, se lavó con acetonitrilo acuoso (25%, 3 X 125 ml), se lavó una vez con agua (100 ml), y luego se secó durante toda la noche in vacuo a temperatura ambiente de cuarto. El producto consistió de un polvo cristalino, naranja (79,3 g, 8,2% de rendimiento). Las únicas impureza apreciables observadas mediante una ¹H RMN fueron aproximadamente 1, 9% de agua y 0,6 % de acetonitrilo.

¹H RMN (DMSO- d₆) δ 1,09 (t, 3H), 4,16 (q, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,59 (d, 1H).

938
67628

Etapa D: Preparación de ácido 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico (alternativamente denominado ácido 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-cloropirazol-5-carboxílico)

Un matraz de cuatro cuellos de 1-l equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargó con etilo 3-cloro-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxilato (es decir el producto de la etapa C) (97,5% puro, 79,3 g, 0,270 mol) metanol (260 ml), agua (140 ml) y glóbulos de hidróxido de sodio (13,0 g, 0,325 mol). Luego de agregar el hidróxido de sodio la mezcla se autocalentó de 22 a 35° C y el material de partida comenzó a disolverse. Después de ser agitado durante 45 minutos bajo condiciones ambiente, todo el material de partida se disolvió. La solución naranja-café profunda resultante se concentró hasta aproximadamente 250 ml sobre un evaporador rotatoria. La mezcla de reacción concentrada fue entonces diluida con agua (400 ml). La solución acuosa de extrajo con éter (200 ml). Luego la capa acuosa se transfirió a un matraz erlenmeyer de 1-l equipado con un agitador magnético. La solución se trató gota a gota con ácido clorhídrico

939

concentrado (36,0 g, 0,355 mol) durante un periodo de aproximadamente 10 minutos. El producto se asiló por vía de filtración, se re-lechó con agua (2 X 100 ml), se una vez lavado con agua se cubrió (100 ml) y luego se secó con aire sobre el filtró durante 1, 5 horas. El producto consistió de un polvo cristalino, café claro (58, 1 g, 83% de rendimiento). Aproximadamente 0,7% de éter fue la única impureza apreciable observada mediante ^1H RMN.

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

El siguiente Ejemplo 13 ilustra una preparación alternativa de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxílico, que se puede utilizar para preparar, por ejemplo, 3-bromo-N-[4-cloro-2-metil-6-[(1-metiletil)amino]carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida y 3-bromo-N-[4-cloro-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-pirazol-5-carboxamida, mediante etapas adicionales ilustradas en los ejemplos 10 y 11.

EJEMPLO 13Preparación de ácido 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-1H-
pirazol-5-carboxílico

EtapA A1: preparación de etilo 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-4, 5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato (alternativamente denominado etilo 1-(3-cloro-2-piridinil)-3-bromo-2-pirazolino-5-carboxilato) utilizando oxibromuro de fósforo.

Un matraz de cuatro cuellos de 1-l equipado con un agitador mecánico, termómetro, condensador de reflujo, y entrada de nitrógeno se cargó con acetonitrilo (400 ml), etilo 2-(3-cloro-2-piridinil)-5-oxo-3-pirazolidinecarboxilato (es decir el producto del ejemplo 12, etapa A) (50,0 g, 0,185 mol) y oxibromuro de fósforo (34,0 g, 0,119 mol), la lechada naranja se calentó hasta reflujo 83° C durante un periodo de 20 minutos. La solución naranja turbia resultante se mantuvo a reflujo durante 75 minutos, en cuyo momento se formó un precipitado cristalino denso bronceado. El condensador de reflujo se reemplazo con una cabeza de destilación, y un destilado incoloro nuboso (300 ml) se recolecto. Un

940

segundo matraz de cuatro cuellos de 1-l equipado con un agitador mecánico se cargó con bicarbonato de sodio (45 g, 0,54 mol) y agua (200 ml). La mezcla de reacción concentrada se agregó a la lechada de bicarbonato de sodio durante un periodo de 5 minutos. La mezcla resultante de dos fases se agitó vigorosamente durante 5 minutos, tiempo durante el cual la devolución del gas había terminado. La mezcla se diluyó con diclorometano (200 ml) y luego se agitó durante 75 minutos. La mezcla se trato con la ayuda de un filtró de diatomáceas Celite® 545 y luego se filtró para remover una sustancia café, alquitranada. El filtrado se transfirió a un embudo separatorio la capa orgánica café (400 ml) se separó y luego se trato con sulfato de magnesio (15 g) y carbón vegetal activado Darco® G60 (2,0 g). La lechada resultante se agitó magnéticamente durante 15 minutos y luego se filtró para remover el sulfato de magnesio y el carbón vegetal. El filtrado verde se trató con sílica gel (3 g) y se agitó durante varios minutos. La sílica gel azul-verde profunda se removió mediante filtración, y el filtrado se concentró sobre un evaporador rotatorio. El producto consistió de un aceite ámbar claro (58,6 g, 95% de rendimiento), que se cristalizó luego de reposo. La

32
94

						MARIA FERNANDA	REPOSICION - REVOCA PARCIAL		
1	84	0- 40152	RE	43395	21/12/2007	FERRERO EMILIO	SOLICITUD - NIEGA	02/01/2008	16/01/2008
1	85	0- 96595	RE	43396	21/12/2007	PATINO LEYVA LUIS	SOLICITUD - NIEGA	02/01/2008	16/01/2008
1	86	1- 13004	RE	43397	21/12/2007	FERRERO EMILIO	SOLICITUD - NIEGA	02/01/2008	16/01/2008
1	87	4- 5900	RE	43398	21/12/2007	OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO	SOLICITUD - NIEGA	02/01/2008	16/01/2008
1	88	4- 12906	RE	43399	21/12/2007	OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO	SOLICITUD - NIEGA	02/01/2008	16/01/2008
1	89	2- 85846	RE	43400	21/12/2007	FERRERO EMILIO	SOLICITUD - NIEGA	02/01/2008	16/01/2008
1	90	3- 112113	RE	43401	21/12/2007	CADENA SARMIENTO JUAN PABLO	SOLICITUD - NIEGA	02/01/2008	16/01/2008
1	91	3- 26083	RE	43402	21/12/2007	ESCOBAR URIBE JIMENA	SOLICITUD - NIEGA	02/01/2008	16/01/2008
1	92	4- 8334	RE	43405	21/12/2007	LLOREDA RICAURTE ALICIA	SOLICITUD - NIEGA	02/01/2008	16/01/2008
1	93	2- 116319	RE	43406	21/12/2007	ESCOBAR URIBE JIMENA	SOLICITUD - NIEGA	02/01/2008	16/01/2008
1	94	3- 108314	RE	43407	21/12/2007	OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO	SOLICITUD - NIEGA	02/01/2008	16/01/2008
1	95	4- 21035	RE	43408	21/12/2007	OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO	SOLICITUD - NIEGA	02/01/2008	16/01/2008
1	96	0- 97138	RE	43409	21/12/2007	ESCOBAR URIBE JIMENA	SOLICITUD - NIEGA	02/01/2008	16/01/2008
1	97	4- 25921	RE	43410	21/12/2007	OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO	SOLICITUD - NIEGA	02/01/2008	16/01/2008
1	98	0- 36395	RE	43411	21/12/2007	CADENA SARMIENTO JUAN PABLO	SOLICITUD - CONCEDE	02/01/2008	16/01/2008
1	99	2- 99264	RE	43413	21/12/2007	CADENA SARMIENTO JUAN PABLO	SOLICITUD - CONCEDE	02/01/2008	16/01/2008
1	100	3- 112806	RE	43414	21/12/2007	CASTELLANOS ABONDANO	SOLICITUD - CONCEDE	02/01/2008	16/01/2008