

400714

28



Int. Cl.: C 07 D

SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.

CLASE \_\_\_\_\_  
SUBCLASE \_\_\_\_\_

Nº 400.714

## MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

### PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS,

Indiana, USA.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE 3-NITRO-4-PIRAZOLCARBONITRILOS.

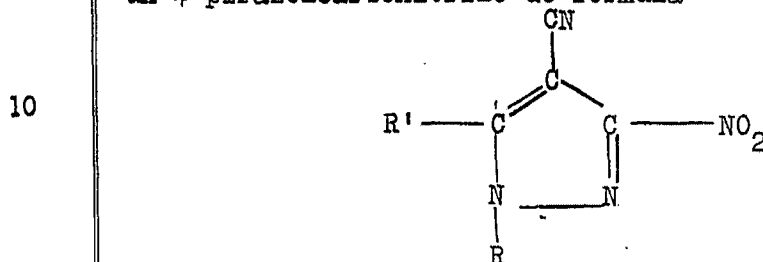
Prioridad: Patentes estadouniden- n.º 124.463 del 15-3-71  
SES. 211.791 " 23-12-71

P.P.



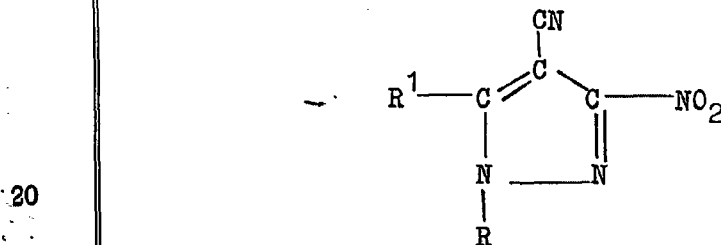
1                    Esta invención se refiere a un procedimiento para  
la preparación de nuevos 3-nitro-4-pirazolcarbonitrilos. El  
procedimiento se caracteriza por efectuar las siguientes se-

5                    (1) convertir el grupo amino de la posición 3 del 3(5)amino  
o 5(3)-alquil-3(5)-amino-4-pirazolcarbonitrilo en un grupo  
nitro; e introducir el grupo R deseado en la posición 1 de  
un 4-pirazolcarbonitrilo de fórmula



15                    donde R y R<sup>1</sup> son los definidos más adelante.

Los nuevos 3-nitro-4-pirazolcarbonitrilos están  
caracterizados por la fórmula I



25                    donde

R representa

- (A) epoxialquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>
  - (B) hidrógeno,
  - (C) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquinilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>,  
cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> o ci-  
cloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, opcionalmente sustituidos con
- (1) halógeno
  - (2) mercapto
- 30

400714



1

(3) carboxamido,

(4) oxígeno ceto,

(5) hidroxilo,

5

(6) ftalimido,

(7) alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

(8) alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

(9) alcanofilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

(10) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

10

(11) fenilo, opcionalmente sustituido con

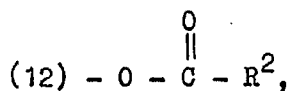
(a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

(b) haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

(c) hidroxilo o

(d) halógeno o

15



donde R<sup>2</sup> representa

(a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

(b) haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

(c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o

20

(d) fenilo, opcionalmente sustituido con

(1) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

(2) haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

(3) halógeno o

(4) hidroxilo o

25

(D) furilo, imidazolilo, fenilo, naftilo, pirazolilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirazini-  
lo, pirimidinilo, piridazinilo o triazinilo, opcionalmente sustituidos con nitro;

30

R<sup>1</sup> representa

(A) hidrógeno o



400714

1

(B) alquilo  $C_1-C_3$ .

5

En la fórmula genérica I anterior, los diversos grupos químicos tienen su significado habitual en química orgánica. Para mayor claridad, a continuación damos ejemplos de los diversos grupos nombrados en forma general.

10

Los diversos grupos alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenoilo, alquinoilo o alcoxi citados en la descripción anterior y comprendidos dentro de los límites de esta invención, se refieren a sustituyentes como etenilo, 2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3-metilpentilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, metilo, terc-butilo, 3-pentilo, 2-ciclobutenilo, ciclononilo, ~~3-ciclohexilo, 4-ciclo-~~ ~~decano, 2-decenilo~~, propargilo, 3-hexinilo, 9-decinilo, 2,4-hexadienilo, epoxi, isopropoxi, 3-pentilo, hexiloxi, octilo, decilo, 3-etilhexilo, ciclopropilmetilo y ciclohexilpropilo.

15

Halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

Haloalquilo  $C_1-C_3$  se refiere a sustituyentes como trifluormetilo, 3-cloropropilo y 2-bromoetilo.

20

Alquiltio  $C_1-C_3$  se refiere a sustituyentes como metiltio, etiltio y propiltio.

Aciloxi  $C_1-C_3$  se refiere a grupos como formiloxi, acetiloxi y propioniloxi.

25

Alquilsulfonilo  $C_1-C_3$  se refiere a sustituyentes como metilsulfonilo, etilsulfonilo e isopropilsulfonilo.

Alcanoílo  $C_1-C_3$  se refiere a sustituyentes como formilo, acetilo y propionilo.

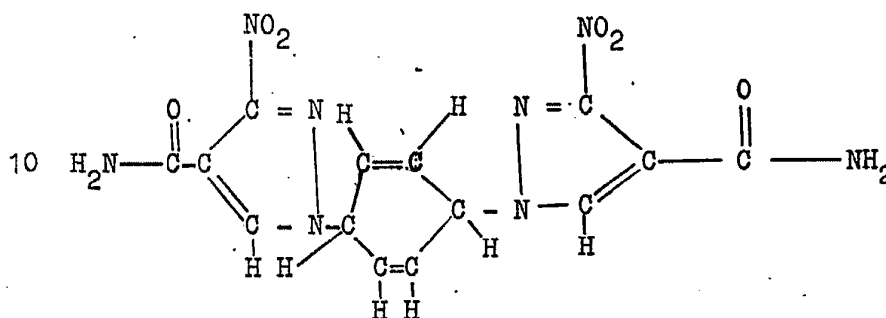
30

El rasgo característico de nuestra invención es el núcleo de 3-nitropirazol. Hemos demostrado que la actividad biológica de este núcleo es útilmente modificada por los sustituyentes en las posiciones 1, 4 y 5 que describimos aquí



1 y por los sustituyentes afines que resultan evidentes cuando se conocen nuestros sustituyentes.

5 Sería de esperar que uniendo dos o más núcleos de 3-nitropirazol se producirían compuestos biológicamente activos, dada la actividad de los compuestos de un solo anillo. Hemos demostrado que los compuestos formados por dos o más unidades de 3-nitropirazol, unidos entre sí a través de sustituyentes en posición 1 o 4, son activos. Un ejemplo típico de estos compuestos es la 1,1'-(2,5-ciclohexadien-1,4-ilen)-bis(3-nitro-4-pirazolcarboxamida),



20 La siguiente lista de compuestos, ilustrativa de nuestra invención, se da para mayor claridad. Los expertos en la técnica, mediante el estudio de estos compuestos, podrán observar el amplio alcance de nuestra invención que ilustran estos compuestos nombrados. Debe entenderse que nuestra invención no se limita a los compuestos indicados.

- 25
- 1-etil-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo, p.f. 63-64°C
  - 1-propargil-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo, p.f. 95-92°C
  - 1-(4-nitro-5-imidazolil)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo,
  - 1-(3-nitro-2-pirazinil)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo,
  - 1-(4-clorobencil)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo
  - 1-metil-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo, p.f. 85-87°C
  - 1-(2,3-epoxipropil)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo, p.f. 78-80°C
- 30

- 6 -  
400714



- 1 1-(2-cloroetil)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo, p.f. 117-120°C  
1-(2-fluoretil)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo  
1-(3-hexil)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo  
1-(4-etiltiociclohexil)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo  
5 1-(2-acetiletil)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo  
3(5)-nitro-4-pirazolcarbonitrilo, p.f. 153-156°C  
1-(2-hidroxietyl)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo, p.f. 84-86°C  
1-(2-hidroxietyl)-5-metil-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo, p.f.  
86-88°C.

10 Un intermediario preferido en la preparación de otros compuestos de nuestra invención, cubierto en una solicitud divisional, es el ácido 3(5)-nitro-4-pirazolcarboxílico. La importancia de los ácidos 4-pirazol-carboxílicos sustituidos como intermediarios es ilustrada más adelante en los ejemplos.  
15 Ese ácido específico es de especial importancia ya que no lleva ningún sustituyente en la posición 1 y, por lo tanto, puede ser 1-sustituido como el químico desee.

20 Todos nuestros compuestos de pirazol sin un sustituyente en la posición 5 son preparados con 3(5)-amino-4-pirazol-carbonitrilo como compuesto de partida. Este compuesto puede ser adquirido comercialmente. La naturaleza de los compuestos es tal que los sustituyentes en las posiciones 1, 3 y 4 pueden ser unidos individualmente a la molécula de pirazol en etapas independientes.

25 La primera etapa de nuestra síntesis preferida es la conversión de la función amina del 3(5)-amino-4-pirazol-carbonitrilo en una función nitro. Esta etapa se lleva a cabo en dos fases, formando la sal fluoborato de diazonio y después reemplazando el grupo diazonio por el grupo nitro con  
30  $\text{NaNO}_2$ , en presencia de cobre. Más adelante se describen con-

400714



1        diciones de reacción y métodos de purificación que producen un rendimiento del 79 % mediante la reacción en dos fases.

5        A continuación se une al anillo de pirazol el sustituyente 1-alquilo, 1-alquenoilo, 1-cicloalquilo, 1-cicloalquilalquilo, 1-cicloalquenoilo, 1-alquinilo o 1-arilo. Se puede preparar una sal 1-sódica con NaH por ejemplo. La sal se hace reaccionar con un derivado halogenado del 1-sustituyente deseado, eliminando haluro sódico y produciendo la sustitución deseada.

10        La secuencia de reacción es completa en este punto cuando el compuesto deseado es un 3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo 1-sustituido. Estos compuestos son antimicrobianos, parasiticidas y herbicidas útiles. Si se desea un 4-sustituyente distinto del grupo ciano, es necesaria la conversión del grupo ciano como tercera fase de la síntesis.

15        Puede prepararse un derivado de ácido 4-carboxílico por hidrólisis con ácido o con un hidróxido alcalino. El sustituyente ácido carboxílico puede ser convertido en la carboxamida a través de un derivado de cloruro de carbonilo o directamente en carboxilatos. Los carboxilatos pueden ser convertidos en carboxamidas sustituidas por reacción directa con las correspondientes aminas, o en hidrazidas. Un derivado 4-carboxamido puede ser convertido en el carbamato y este último en la 4-amina.

20        Pueden utilizarse eficazmente otras secuencias de reacción. Por ejemplo, el 3(5)-nitro-4-pirazolcarbonitrilo puede ser hidrolizado a ácido 3(5)-nitro-4-pirazolcarboxílico, al que puede unirse uno de los 1-sustituyentes de nuestra invención en la posición 1, por procedimientos que serán explicados con detalle.

25

30

400714



1                    Por otra parte, si se desea preparar uno de los com-  
puestos 5-alquílicos, entonces la primera etapa consiste en  
5                    formar 5(3)-alquil-3(5)-amino-4-pirazolcarbonitrilo por cie-  
rre de anillo en el hidrato de hidrazina con un alquiliden-  
malonitrilo. Otras etapas para agregar los sustituyentes en  
las posiciones 1 y 4 son realizadas como en el caso en que  
no se encuentra presente ningún sustituyente en la posición 5.

10                   Los siguientes ejemplos muestran con detalle las con-  
diciones de reacción que pueden ser utilizadas para producir  
nuestros compuestos.

EJEMPLO 1

3(5)-Amino-5(3)-metil-4-pirazolcarbonitrilo

15                   Se calienta a 85-90°C, durante 4 horas, una mezcla  
de 243 g de ortoacetato de trietilo, 68 g de malonitrilo y  
250 g de anhídrido acético. Después la mezcla se calienta a  
145-150°C para destilar los productos volátiles. Al enfriar  
a la temperatura ambiente, la mezcla solidifica. Por recrista-  
lización del producto crudo en acetona-benceno se obtienen  
124,5 g de 1-etoxietilidenmalonitrilo, p.f. 90-92°C.

20                   Una porción de 40,8 g del producto anterior se añade  
poco a poco sobre 35,4 g de hidrato de hidrazina al 85 %. Una  
vez completada la adición, la mezcla de reacción se calienta  
en un baño de vapor durante una hora. Después de enfriar, se  
añade agua a la mezcla, se separan los sólidos de la mezcla  
25                   por filtración y se lavan con una pequeña cantidad de agua  
fría, recristalizándolos después en agua. Se obtienen 31 g  
del producto 3(5)-amino-5(3)-metil-4-pirazol-carbonitrilo,  
p.f. 160-163°C.

30                   Otros compuestos 5-alquílicos se preparan variando  
las sustancias reaccionantes.

400714



<u>Sustancia reaccionante</u>	<u>5-Sustituyente</u>
1-Etoxibutilidenmalonitrilo	Propilo
1-Etoxipropilidenmalonitrilo	Etilo

EJEMPLO 2

3(5)-Nitro-4-pirazolcarbonitrilo

Se prepara una suspensión de 64,8 g de 3(5)-amino-4-pirazolcarbonitrilo en 300 ml de  $\text{HBF}_4$  al 48 %, a la temperatura ambiente. La suspensión se enfría a  $-5^\circ\text{C}$ , con agitación y se añade gota a gota, a lo largo de un periodo de una hora, una solución fría de 42 g de  $\text{NaNO}_2$  en 84 ml de agua, mientras la temperatura de la mezcla se mantiene aproximadamente entre  $-5^\circ$  y  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agita a  $-5^\circ\text{C}$  durante media hora después de completada la adición y la sal fluoborato de diazonio se separa por filtración y se lava, primero con 125 ml de etanol frío y después varias veces con éter anhidro, secando después sobre  $\text{P}_2\text{O}_5$  a vacío. El rendimiento es 124 g de la sal fluoborato de 3(5)-diazonio de 4-pirazolcarbonitrilo, p.f.  $104^\circ\text{C}$  (desc.).

La sal obtenida se agrega poco a poco, a lo largo de un periodo de 2 horas, a una mezcla agitada de 300 g de  $\text{NaNO}_2$ , 500 ml de agua y 25 g de cobre finamente dividido a  $20-25^\circ\text{C}$ . Una vez completada la adición, la mezcla se agita durante 2 horas más a  $25^\circ\text{C}$  y después se enfría a  $0^\circ\text{C}$  y se filtra. La torta del filtro se prensa hasta secarla lo más posible y se lava con 200 ml de agua de hielo. El sólido lavado se suspende en 300 ml de agua, se enfría en un baño de hielo y se añaden 60 ml de  $\text{HCl}$  6N, con agitación.

A esta mezcla se añade después un litro de acetato de etilo y, después de mezclar a fondo la emulsión, se filtra por una capa auxiliar de filtración. La capa orgánica se

400714



1 separa, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a sequedad. El residuo se decolora y recristaliza en metanol-agua para dar, después de seco, 67,5 g de 3(5)-nitro-4-pirazolcarbonitrilo, p.f. 154-156°C.

5 EJEMPLO 3

1-(2-Hidroxietyl)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo

Se prepara una solución de 32 g de 3(5)-nitro-4-pirazolcarbonitrilo en 25 ml de 1,2-dimetoxietano. La solución se añade gota a gota a una suspensión agitada de 2,4 g de NaH en 25 ml de 1,2-dimetoxietano, bajo nitrógeno. Cuando cesa el desprendimiento de hidrógeno, el producto se separa por filtración. Después de secar a vacío a 120°C, se obtienen 36 g de sal sódica de 3(5)-nitro-4-pirazolcarbonitrilo, p.f. 260-262°C (desc.).

15 Se prepara una solución de 32 g del producto anterior en 200 ml de acetonitrilo y 25 g de 2-bromoetanol. La mezcla se agita a 55-60°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente, se vierte sobre agua fría y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con una solución fría saturada de NaCl, se seca sobre sulfato magnésico y se evapora a vacío. El residuo es un aceite que cristaliza al enfriar y rascar las paredes de la vasija. Los cristales se recristalizan en metanol-agua para dar 20 g de 1-(2-hidroxietyl)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo, p.f. 79-81°C.

25 Los sustituyentes alquilo, alqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y cicloalqueniilo en la posición 1 de la molécula de pirazol se añaden por el procedimiento típico anterior. Las sustancias reaccionantes son compuestos constituidos por la porción del 1-sustituyente deseada con un átomo de halógeno u otro sustituyente adecuado como tosi-



1974

400714

1 lo, en el punto de unión deseado a la posición 1 de la molé-  
 cula de pirazol. Naturalmente, será necesario introducir pe-  
 queños cambios en las condiciones de reacción; pero estas va-  
 riaciones pueden ser fácilmente establecidas por los expertos  
 5 en la técnica. A continuación incluimos diversos ejemplos tí-  
 picos, aunque no exhaustivos, de nuestros 1-sustituyentes y  
 de los compuestos reaccionantes a partir de los cuales son  
 preparados.

	<u>Sustancia reaccionante</u>	<u>1-Sustituyente</u>
10	1-Bromo-2-cloroetano	2-cloroetilo
	Bromociclohexano	Ciclohexilo
	Bromociclopropilmetano	Ciclopropilmetilo
	1-Cloro-2-etilsulfoniletano	2-Etilsulfoniletilo
	1-Bromo-5-metilmercaptooctano	5-metilmercaptooctilo
15	1-Bromo-2-etiltiopropano	2-Etiltiopropilo
	1-Cloro-3-acetilhexano	3-Acetilhexilo
	1-Bromo-4-propionilbutano	4-Propionilbutilo
	1-Cloro-propionamida	Propionamido
	1-Bromo-3-cloro-2-penteno	3-Cloro-2-pentenilo
20	Yoduro de etilo	Etilo
	Cloruro de bencilo	Bencilo

Otro procedimiento posible para la preparación de pi-  
 razoles 1-sustituídos es el ilustrado en el siguiente ejemplo  
 de preparación de 1-metil-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo.

EJEMPLO 4

1-Metil-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo

Se disuelven 20 g de 3(5)-nitro-4-pirazolcarbonitri-  
 lo en 150 ml de 1,2-dimetoxietano y se añaden 54 g de yoduro  
 de metilo y 21,4 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro. La mezcla agitada se ca-  
 30 lienta a reflujo durante 15 horas. Después la mezcla se en-

400714



1 fría y se filtra y el sólido se lava con 1,2-dimetoxietano.  
Por evaporación del filtrado y de las aguas de lavado a vacío  
se obtiene un aceite. Este aceite se disuelve en acetato de  
etilo y se lava sucesivamente con solución de  $K_2CO_3$ , solu-  
5 ción saturada de  $Na_2S_2O_3$  y agua. Después de secar sobre sul-  
fato magnésico, el disolvente se separa a vacío dando un só-  
lido. Recristalizando el sólido en benceno se producen 18,7 g  
de 1-metil-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo, p.f. 85-87°C.

EJEMPLO 5

10 1-(2,3-Epoxipropil)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo

Una mezcla de 2,76 g de 3(5)-nitro-4-pirazolcarboni-  
trilo, 14 ml de epiclorohidrina y 230 mg de  $K_2CO_3$  anhidro se  
calienta a reflujo con agitación durante 10 minutos. La mez-  
cla caliente se filtra después y la materia sólida inorgáni-  
ca se lava con etanol caliente. El filtrado más las aguas  
15 de lavado se evaporan a vacío para aislar 1-(2-hidroxi-3-  
cloropropil)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo en forma de acei-  
te naranja. El aceite se disuelve en 100 ml de acetato de  
etilo, se añaden 10 ml de NaOH al 10 % y la mezcla se agita  
20 durante 30 minutos. La capa orgánica se separa, se lava con  
agua fría y se seca sobre  $MgSO_4$ . Por evaporación a vacío se  
obtiene un aceite que cristaliza al enfriar. Por decolora-  
ción y recristalización del sólido crudo en acetato de etilo-  
benceno se obtienen 2 g de 1-(2,3-epoxipropil)-3-nitro-4-pi-  
25 razolcarbonitrilo, p.f. 78-80°C.

Nuestros compuestos 1-arílicos se preparan por el  
siguiente procedimiento. Los expertos en la síntesis química  
orgánica observarán que algunos de nuestros grupos arilo de-  
ben tener en el anillo un grupo activante, tal como nitro,  
30 con objeto de que el átomo de halógeno sea reactivo.

400714



EJEMPLO 6

1-(4-Nitrofenil)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo

Se prepara una solución de 8 g de sal sódica de 3(5)-nitro-4-pirazolcarbonitrilo (obtenida en el Ejemplo 3 anterior) en 40 ml de dimetilformamida anhidra, se añaden 8,4 g de 4-fluornitrobenceno y la mezcla se calienta a 120-125°C durante 5 horas, con agitación. Después la mezcla se enfría a la temperatura ambiente y se vierte sobre 150 ml de agua fría. La mezcla de dos fases se extrae con acetato de etilo y la capa orgánica se lava con una mezcla fría de agua y sal y se seca sobre sulfato magnésico. Por evaporación del disolvente se obtienen 10 g de 1-(4-nitrofenil)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo, p.f. 172-175°C.

Los siguientes sustituyentes arílicos y las sustancias reaccionantes a partir de las cuales se producen son ilustrativos de nuestros sustituyentes 1-arílicos.

<u>Sustancia reaccionante</u>	<u>Sustituyentes</u>
2-Bromo-(1,3,5-triazina)	2-(1,3,5-triazinilo)
3-Bromo-4-nitropiridina	4-nitro-3-piridilo
2-Bromo-4-etilpirimidina	4-etil-2-pirimidinilo

La eficacia de nuestros 3-nitropirazoles ha sido observada en ensayos in vitro e in vivo. Son ilustrativos de los organismos que han sido controlados por los compuestos de nuestra invención, los siguientes:

<u>Histomonas meleagridis</u>	<u>Trichomonas vaginalis</u>
<u>Staphylococcus aureus</u>	Roya bacteriana de la judía
<u>Vibrio coli</u>	<u>Salmonella typhosa</u>
<u>Mycoplasma gallisepticum</u>	<u>Pseudomonas solanacearum</u>
<u>Escherichia coli</u>	<u>Erwinia amylovora</u>
<u>Salmonella dublin</u>	<u>Botrytis cinerea</u>

400714



1

Mycoplasma synouige

Verticillium alboatrum

Salmonella typhimurium

Trypanosoma cruzi

5

Como sugiere la lista anterior, los compuestos de nuestra invención son útiles para controlar los microorganismos que infectan a los animales y a las plantas. Los ensayos in vivo han corroborado ambos tipos de control.

10

Por ejemplo, la 1-(2-hidroxietil)-3-nitro-4-pirazolcarboxamida inhibe completamente el desarrollo de los siguientes microorganismos, a las concentraciones indicadas del compuesto antibacteriano.

15

<u>Stapylococcus</u>	3,1 µg/ml
<u>Vibrio coli</u>	6,2
<u>Mycoplasma gallisepticum</u>	0,8
<u>Escherichia coli</u>	3,1
<u>Salmonella dublín</u>	3,1

La roya bacteriana de la judía ha sido controlada mediante una pulverización conteniendo 400 ppm de 1-(2,3-epoxipropil)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo.

20

Se ha encontrado que nuestros 3-pirazoles presentan poca toxicidad en los animales. Por ejemplo, la 1-(2-hidroxietil)-3-nitro-4-pirazolcarboxamida controla el Salmonella typhimurium en los pollitos a 60 mg/kg. No se observa evidencia de toxicidad en ratones a 500 mg/kg.

25

Los compuestos herbicidas de esta invención presentan la posibilidad de controlar las plantas indeseables a proporciones tan bajas como 1 libra/acre (1,12 kg/Ha). La actividad herbicida se consigue cuando el herbicida de 3-nitropirazol es aplicado a las plantas que han de ser controladas en la forma convencional, por aplicación directa como pulverización o formulación seca a la planta o al terreno

30

400714



1 que la soporta. Por ejemplo, el 1-etil-3-nitro-4-pirazolcar-  
bonitrilo destruye la pata de gallina gigante cuando se aplica  
al follaje de la planta en crecimiento a razón de 1 libra/acre  
(1,12 kg/Ha).

5 Algunos de nuestros 3-nitropirazoles han resultado  
capaces de controlar los parásitos internos. Algunos de los  
compuestos han sido utilizados contra el Trypanosoma cruzi  
en roedores. Nuestra 3-nitro-1-vinil-4-pirazolcarboxamida  
destruye el 91 % de los T. cruzi de la variedad BHC/10 cuando  
10 se administra a razón de 2,5 mg/kg durante 10 días. El 1-hidro-  
xietil-5-metil-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo destruye el 100 %  
de T. cruzi de la variedad Perú cuando se administra a 5 mg/  
kg durante 10 días.

15 La actividad contra el parásito aviar Histomonas  
meleagridis es evaluada administrando el compuesto ensayado  
a pollos infectados. En este ensayo, la 3-nitro-1-fenetil-4-  
pirazolcarboxamida controla el parásito cuando se administra  
al 0,007 % de la alimentación.

20 Además, se ha demostrado que algunos de nuestros com-  
puestos presentan actividad antifertilizante. Por ejemplo,  
el 1-(2-hidroxietil)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo inhibe la  
concepción cuando se administra a ratas hembra antes del  
coito.

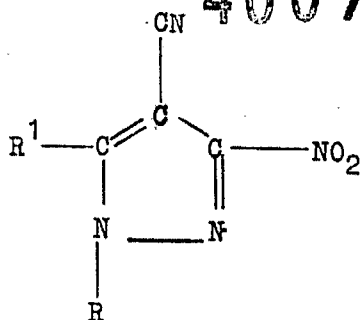
25 En resumen, la Patente de Invención que se solicita  
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de 3-nitro-  
4-pirazolcarbonitrilos de fórmula:



400714



1

5

donde

R representa

(A) epoxialquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>,

(B) hidrógeno,

10

(C) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, alquínilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> o cicloalquenilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, opcionalmente sustituidos con

(1) halógeno,

(2) mercapto,

15

(3) carboxamido,

(4) oxígeno ceto,

(5) hidroxilo,

(6) ftalimido,

(7) alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

20

(8) alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

(9) alcanofilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

(10) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

(11) fenilo, opcionalmente sustituido con

(a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

25

(b) haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

(c) hidroxilo o

(d) halógeno o

(12) - O - C(=O) - R<sup>2</sup>,

donde R<sup>2</sup> representa

30





400714

1

(a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

(b) haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

(c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

(d) fenilo, opcionalmente sustituido con

5

(1) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

(2) haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

(3) halógeno o

(4) hidroxilo

10

(D) furilo, imidazolilo, fenilo, naftilo, pirazolilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirazini-  
lo, pirimidinilo, piridazinilo o triazinilo, opcio-  
nalmente sustituidos con nitro;

R<sup>1</sup> representa

15

(A) hidrógeno o

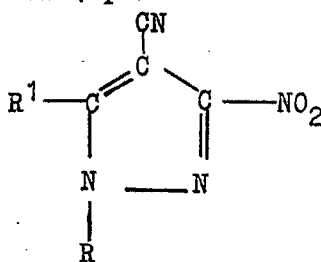
(B) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

cuyo procedimiento está caracterizado por efectuar la siguien-  
te secuencia de reacción para producir el compuesto deseado:

20

(1) convertir el grupo amino de la posición 3 del 3(5)-amino-  
o 5(3)-alquil-3(5)-amino-4-pirazolcarbonitrilo en un gru-  
po nitro e introducir el grupo R deseado en la posición  
1 para producir un 4-pirazolcarbonitrilo de fórmula

25



donde R y R<sup>1</sup> son los definidos anteriormente.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, carac-  
terizado porque, en la etapa (1), se hace reaccionar el 4-pi-  
razolcarbonitrilo con HBF<sub>4</sub> para formar la sal fluoborato de

30

400714



1 diazonio y después se sustituye el grupo diazonio por un grupo nitro por reacción con  $\text{NaNO}_2$  en presencia de cobre.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por hacer reaccionar el 4-pirazolcarbonitrilo  
5 con una sal sódica y después con un derivado halogenado del grupo R para introducir el grupo R en el anillo de pirazol.

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado porque  $R^1$  representa hidrógeno y R representa

- 10 (A) hidrógeno,  
(B) alquilo  $C_1-C_{10}$ ,  
(C) haloalquilo  $C_1-C_{10}$  o  
(D) hidroxialquilo  $C_1-C_{10}$ .

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, caracterizado porque el compuesto producido es 3(5)-nitro-4-pirazolcarbonitrilo, 1-etil-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo, 1-(2-cloroetil)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo o 1-(2-hidroxietil)-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque el producto es 1-(2-hidroxietil)-5-metil-3-nitro-4-pirazolcarbonitrilo.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque R representa (A), (B), (C), (1), (5), (7), (8), (9), (10), (12) (a) y (D) como han sido definidos en la Reivindicación 1 y  $R^1$  representa hidrógeno.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque R representa (C), (2), (3), (4), (6), (11), (12) (b-d) como han sido definidos en la Reivindicación 1 y  $R^1$  es el definido en la Reivindicación 1.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, carac-

30

400714



1 terizado porque R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y R es el defini  
do en la Reivindicación 1.

5 10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-  
de R<sup>1</sup> representa hidrógeno y R representa fenil-alquilo(C<sub>1</sub>-  
C<sub>10</sub>) o acil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)oxi-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>).

10 11. Se reivindica por último como objeto sobre el  
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita  
por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-NITRO-4-PIRA-  
ZOLCARBONITRILOS.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la  
presente Memoria descriptiva que consta diecinueve páginas  
mecanografiadas.

Madrid, 13 de Marzo de 1.972  
BERNARDO UNGRIA.

P.P.

15

20

25

30