

20 JUL. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

11	NUMERO	463240	10	A1
21	FECHA DE PRESENTACION			



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

Nº 463.240

50	PRIORIDADES:	52	FECHA	53	PAIS
51	NUMERO				
	13138/76		14 Octubre 1976		Suiza

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D/A61K		

54	TITULO DE LA INVENCION
	"Procedimiento para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos"

71	SOLICITANTE (ES)
	Byk Gulden Lomborg Chemische Fabrik Gesellschaft mit beschränkter Haftung

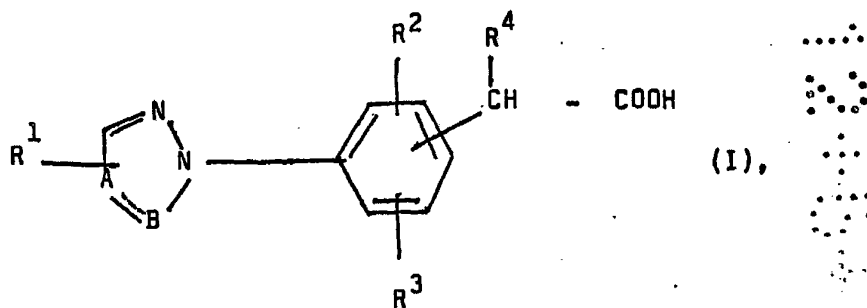
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Byk-Gulden-Strasse 2, D-7750 Konstanz (Alemania)

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Volker Figala, Dr. Georg Rainer y Dr. Richard Riedel

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	Carlos Fernández Candelas

Objeto del invento es un procedimiento para la -
preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la for-
mula general I

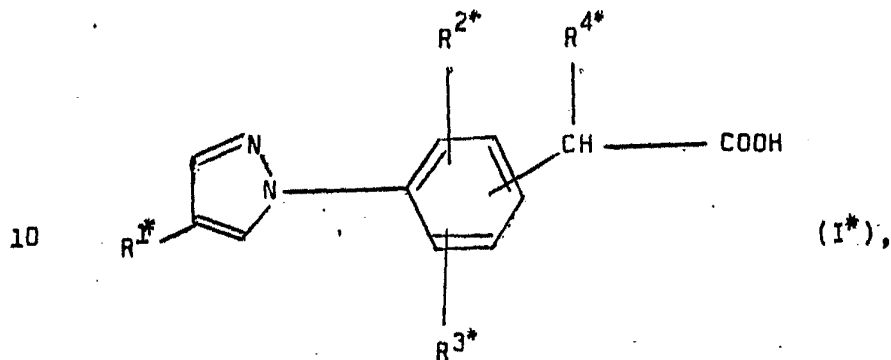


5 en la que R^1 , R^2 y R^3 son iguales o diferentes y significan
un átomo de hidrógeno o de halógeno;
 R^4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol;
 $A \cdots B$ significa un enlace simple o doble carbono-carbono,
sus sales y sus derivados de ácidos carboxílicos funciona-
10 les.

En la memoria de patente de los Estados Unidos
3.896.143 se describen ácidos pirazol-3-il-fenilacéticos -
sustituídos y sus derivados, de los cuales se atribuye es-
pecialmente un efecto antiinflamatorio a los ácidos pira-
15 zol-3-il-fenilacéticos disustituídos en posiciones 1 y 5.
Como sustituyentes del radical pirazol se prescriben grupos
alcohol o grupos cicloalcohol o fenilo eventualmente sus-
tituídos, mientras que el radical de ácido fenilacético de-
be estar sin sustituir. A diferencia de ello, se ha encon-

trado ahora que ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos no susti
tuidos o monosustituidos en el radical pirazol, así como -
sus sales, tienen una sobresaliente actividad farmacológica
ca o constituyen valiosos productos intermedios para la pre
5 paración de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos farmacológica
mente activos o sus sales.

Una forma de estructuración del invento la cona-
tituye el procedimiento de obturación de ácidos pirazol-1-
il-fenilacéticos de la fórmula general I*



en donde R^{1*} , R^{2*} y R^{3*} son iguales o distintos y represen
tan un átomo de hidrógeno o de halógeno; y
 R^{4*} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol, -
así como sus sales con bases inorgánicas y orgánicas y sus
15 derivados funcionales de ácidos carboxílicos.

Como átomos de halógeno entran en consideración
por ejemplo átomos de flúor, y preferiblemente de bromo y
cloro.

Como grupos alcohol entran en consideración los

que tienen 1 a 5 átomos de carbono, a modo de ejemplo se mencionarán los radicales butilo, propilo, etilo y metilo, de los cuales se prefieren el radical etilo, y especialmente el radical metilo.

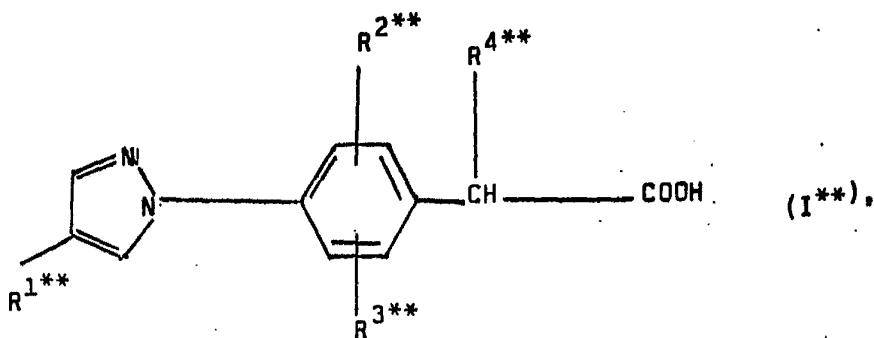
5 Entre las sales obtenidas por el procedimiento - objeto del invento se prefieren las farmacológicamente aceptables, es decir sales biológicamente compatibles, Como -- cationes para la formación de sales se utilizan, sobre to
10 do, los cationes de los iones de metales alcalinos, alcalino-térreos y térreos, o el ión amonio, pero también correspondientes ácidos cationes de bases nitrogenadas orgánicas monoácidas o poliácidas, especialmente de aminas orgánicas.

Por ejemplo, entran en consideración los cationes
15 de los metales litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio o sus mezclas, tal como en sales complejas de magnesio y aluminio básicas, cobre y los ácidos cationes de - etanolamina, distanolamina, trietanolamina, etilendiamina, dimetilamina, dietilamina, morfolina, piperazina, metilciclohexilamina, glucosamina, N-metilglucamina, N-metilglucosamina y además de butilamina terciaria, dibutilamina, diisopropilamina, trietilamina, isopropilamina, 2-amino-2-tiazolina, quinoleína, amoníaco o aminoácidos, tales como alanina, lisina, arginina o aspartaína.

25 Por el procedimiento objeto del invento se obtienen también los enantiómeros, sus mezclas y los racematos. En lo que se refiere a la definición de los derivados de

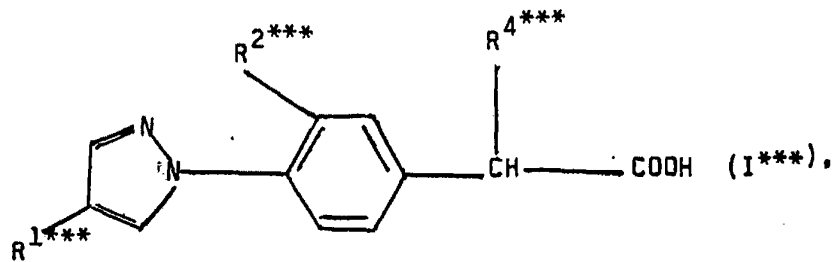
ácidos carboxílicos, se hace referencia a la parte de procedimiento de la presente memoria descriptiva.

Otra forma de estructuración del invento la constituye el procedimiento de obtención de ácidos pirazol-1-il-
5 -fenilacéticos de la fórmula general I**



en donde por lo menos uno de los sustituyentes R^{1**}, R^{2**}
ó R^{3**} significa un átomo de halógeno, preferiblemente un
átomo de bromo o de cloro, y los otros sustituyentes tienen
10 los significados arriba indicados, y sus sales con bases orgánicas e inorgánicas.

Otra forma de estructuración del invento la constituye el procedimiento de obtención de ácidos pirazol-1-il-
-fenilacéticos de la fórmula general I***



en donde por lo menos uno de los sustituyentes R^{1***} ó R^{2***} significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo o cloro, y el otro sustituyente tiene el sig
5 nificado antes indicado, y R^{4***} representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo, y sus sales con bases orgánicas e inorgánicas.

Acidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I, preferidos, son aquellos en los que R^{1***} y
10 R^{2***} iguales o distintos, significan un átomo de halógeno preferiblemente un átomo de bromo o cloro. y R^{4***} significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, así como sus sales con bases orgánicas e inorgánicas.

Acidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I*** especialmente preferidos son aquellos en los
15 cuales R^{1***} significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o bromo, R^{2***} significa un átomo de clg

ro y R^{4***} significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, así como sus sales con bases orgánicas e inorgánicas.

Compuestos selectos son:

ácido 4-(pirazol-1-il)-fenilacético;

5 ácido 2- $\overline{4}$ -(pirazol-1-il)-fenil $\overline{7}$ -propiónico;

ácido 4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético;

ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenilacético;

ácido 2- $\overline{4}$ -(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\overline{7}$ -propiónico;

ácido 2- $\overline{4}$ -(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\overline{7}$ -propiónico;

10 ácido 3-cloro-4- $\overline{4}$ -cloro-pirazol-1-il $\overline{7}$ -fenil-acé
tico;

ácido 3-cloro-4- $\overline{4}$ -bromo-pirazol-1-il $\overline{7}$ -fenilacé
tico;

15 ácido 2- $\overline{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\overline{7}$
-propiónico, especialmente

ácido 2- $\overline{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\overline{7}$
-propiónico, así como sus sales con bases orgánicas e inorgánicas

Los compuestos obtenidos de acuerdo con el inven
to y sus sales tienen pronunciadas propiedades antiflogísti
cas, además de analgésicas y antipiréticas, tal como se pue
20 de comprobar por ejemplo mediante diferentes ensayos, en -
los cuales se determina la influencia de los compuestos so
bre reacciones inflamatorias agudas (edema por carragenina
de la pata posterior de la rata \overline{W} inter y otros: Proc. Soc.
25 exp. Biol. Med. 111 (1962) 544 $\overline{7}$) así como procesos inflama-
torios crónicos (ensayo de gránulo o taco de algodón en la
rata \overline{W} inter y otros: J. Pharmacol. exp. Therap. 141 (1963)

3697 y la artritis por coadyuvante ayudándose del método de Perrine y otros, Brit. J. Pharmacol. 21 (1963) 1277).

En tales casos éstos se manifiestan superiores a los compuestos del estado conocido de la técnica, por ejemplo a los de la mencionada patente de los Estados Unidos 3.896.143 o al medicamento usual en el comercio fenilbutazona. Además de ello, éstos se distinguen por una toxicidad comparativamente pequeña.

En el caso de administración de una cantidad terapéuticamente activa y farmacológicamente compatible, los compuestos obtenidos según el invento son apropiados por lo tanto para el tratamiento de un gran número de estados de enfermedad en animales mamíferos, en los cuales aparezcan uno o varios síntomas de inflamaciones, dolores y fiebres. Ejemplos de tales estados de enfermedad son las diferentes enfermedades inflamatorias y degenerativas del sector de formas reumáticas y otros procesos de enfermedades inflamatorias, por ejemplo poliartritis agudas, y crónicas, osteoartritis, artritis psoriática, anquilospondilitis, poliartrosis, espondilosis, reumatismo articular, fiebre reumática, reumatismo de partes blandas, por ejemplo tendinitis, periartritis y periostitis; reumatismo muscular agudo, por ejemplo isquias o ciática; hinchazones e inflamaciones postoperatorias dolorosas; dolores e hinchazones después de derrames articulares, luxaciones y roturas; dolores e inflamaciones en relación con la cirugía dental; estados dolorosos de los más diferentes orígenes, por ejemplo neur

tis, dolores de cabeza y espasmos, así como estados de enfermedad humanos y animales, que proporcionan los síntomas precedentes y exigen la utilización de un medicamento inhibidor de la inflamación, antiflogístico, analgésico y/o antipirético.

Al animal mamífero enfermo se le administra una cantidad terapéuticamente activa y farmacológicamente compatible de uno o varios compuestos de la fórmula general I y/o de sus sales.

Los medicamentos preparados con los compuestos obtenidos por el procedimiento objeto del invento están caracterizados por el contenido de una o varias de las nuevas sustancias activas. Eventualmente, los nuevos medicamentos, además de las nuevas sustancias activas, contienen sustancias excipientes farmacéuticas para estas sustancias activas. El contenido de sustancias activas de estos medicamentos es de 1 a 95, preferiblemente 10 a 85% en peso, referido al medicamento terminado.

Los medicamentos son administrados preferiblemente por vía oral además también por vía rectal, como soluciones de sales por vía parenteral, por ejemplo subcutánea, intramuscular o intravenosa, o por vía tópica (percutánea). Ventajosamente, el preparado farmacéutico de la sustancia activa se presenta en forma de dosis unitarias que están acomodadas a la administración deseada. Una dosis unitaria puede ser, por ejemplo, una tableta, una cápsula, un supositorio o una cantidad volumétrica medida de un polvo, de

un granulado, de una solución, de una emulsión, de una sus-
pensión o de un gel, o bien de una pomada. Como "dosis uni-
taria" en el sentido del presente invento, se entiende una
unidad físicamente determinada, que contiene una cantidad
5 individual del componente activo en mezcla con un agente -
diluyente farmacéutico para éste, o conjuntamente con un -
excipiente farmacéutico. En este caso la cantidad de la sus-
tancia activa se escoge de manera tal que se necesiten usual-
mente una o varias unidades para una administración tera-
10 péutica individual. Sin embargo, la dosis unitaria puede -
ser también divisible, por ejemplo en el caso de tabletas
provistas con entalladuras, cuando se necesita, para una
administración terapéutica individual, solamente una frac-
ción, tal como una mitad o una cuarta parte, de la unidad
15 susceptible de ser dividida.

Los preparados farmacéuticos obtenidos de acuer-
do con el invento, cuando se presentan en dosis unitarias
para la administración a seres humanos, contienen 1 a 1000
mg, ventajosamente alrededor de 5 a 500 mg, y especialmen-
20 te alrededor de 10 a 250 mg, de sustancia activa. La dosis
unitarias para la administración a animales mamíferos con
peso mayor o menor han de escogerse correspondientemente de
magnitud mayor o menor; por ejemplo, dosis unitarias para
la administración a animales grandes, tales como ganado va-
25 cuno o caballo, contienen 100 a 10.000 mg, ventajosamente
200 a 6.000 mg, y especialmente 300 a 4.000 mg, de sustan-
cia activa. La administración terapéutica de los preparados

farmacéuticos puede efectuarse 1 a 4 veces por día, por ejemplo en cada caso durante las comidas y/o por la noche. La dosis administrada se ajusta a la frecuencia de la administración, a la duración del tratamiento, a la naturaleza y gravedad de la enfermedad así como al peso, a la edad y al estado de salud del enfermo, La dosis diaria se encuentra en general, para animales mamíferos, entre 0,05 y 70 mg/kg de peso corporal, preferiblemente por debajo de 30 mg/kg de peso corporal. Una dosis diaria conveniente para la administración a seres humanos se encuentra entre 1 y 10 mg/kg de peso corporal.

Los preparados farmacéuticos constan en general de las sustancias activas de acuerdo con el invento, y de excipientes medicamentosos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que entran en utilización como aditivos en forma sólida, semisólida o líquida o como agentes de revestimiento, por ejemplo en forma de una cápsula, de un revestimiento de tabletas, de una bolsa o de otro receptáculo, para el componente terapéuticamente activo. La sustancia excipiente puede servir, por ejemplo, como inductor para la ingestión de medicamento por el cuerpo, como agente auxiliar de formulación, como agente edulcorante, como agente saporífero, como colorante, o como agente de conservación.

Para la administración por vía oral entran en consideración, por ejemplo, tabletas, grageas, cápsulas duras y blandas, por ejemplo a base de gelatina, polvos dispersables, granulados, suspensiones acuosas y oleosas, -

emulsiones, soluciones o jarabes.

Las tabletas pueden contener agentes diluyentes inertes, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de sodio o lactosa; agentes de granulación y de reparto, por ejemplo fécula de maíz o alginatos; aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio o de aluminio, talco o aceite de silicona. Adicionalmente, pueden estar provistos con un revestimiento, el cual puede estar constituido de manera tal que produzca una disolución retardada y una resorción del medicamento en el tracto gastrointestinal y por consiguiente produzca por ejemplo una mejor compatibilidad o una larga duración del efecto. Las cápsulas de gelatina pueden contener el medicamento mezclado con un agente diluyente sólido, por ejemplo carbonato de calcio o caolín, o con un diluyente oleoso, por ejemplo aceite de oliva, de cacahuete o de parafina.

Las suspensiones acuosas pueden contener agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto o goma acacia; agentes dispersantes y humectantes, por ejemplo estearato de polioxietileno, heptadecaetilenoxicetanol, monooleato de polioxietilensorbita, monooleato de polioxietilensorbitán o lecitina; agentes de conservación, por ejemplo hidroxibenzoatos de metilo o propilo; agentes saporíferos; agentes edulcorantes, por ejemplo sacarosa, lactosa, dextrosa, jarabe

de azúcar invertido.

Las suspensiones oleosas pueden contener por --
ejemplo aceite de cacahuete, de oliva, de sésamo, de coco
o de parafina, y agentes espesantes, tales como por ejem-
5 plo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico; y -
además agentes edulcorantes, agentes saporíferos y antioxi-
dantes.

Los polvos y granulados dispersables en agua pug-
den contener los medicamentos en mezcla con agentes dispa-
10 santes, humectantes y de suspensión, por ejemplo los antes
mencionados, así como con agentes edulcorantes, saporíferos
y colorantes.

Las emulsiones pueden contener, por ejemplo, acei-
te de oliva, de cacahuete o de parafina, junto con agentes
15 emulgentes, tales como por ejemplo goma acacia, goma tra-
gacanto, fosfátidos, monooleato de sorbitán, polioxieti-
len-monooleato de sorbitán, así como agentes edulcorantes
y saporíferos.

Para la administración por vía rectal de los me-
20 dicamentos se presentan supositorios que son preparados -
con ayuda de aglutinantes que funden a la temperatura rec-
tal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.

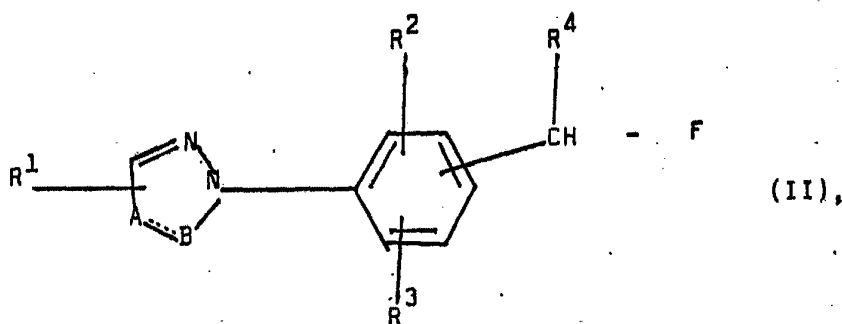
Para la administración por vía parenteral de --
los medicamentos sirven suspensiones acuosas inyectables
25 estériles, soluciones isotónicas de sales u otras solucio-
nes, que pueden contener agentes dispersantes o humectan-
tes y/o agentes diluyentes farmacológicamente compatibles,

por ejemplo propilenglicol o butilenglicol.

Además de los nuevos ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos, los preparados farmacéuticos pueden contener, por ejemplo, uno o varios otros componentes farmacológicamente activos de otros grupos de medicamentos, por ejemplo corticoesteroides con acción antiinflamatoria (por ejemplo Prednisona, Prednisolona, Dexametasona y sus derivados); analgésicos, tales como por ejemplo derivados de pirazolona - (por ejemplo Aminofenazona), Propoxifeno, Fenacetina, derivados de ácido salicílico, etc.; relajadores musculares, tales como derivados de piridazina, carbamatos (por ejemplo Fenprobamato) etc.; sustancias con efecto antiulcerógeno; antiácidos (tales como por ejemplo trisilicato de magnesio e hidróxido de aluminio); sustancias favorecedoras de la circulación sanguínea por vía local, tales como por ejemplo derivados de ácido nicotínico y dimetilsulfóxido; anestésicos locales (tales como por ejemplo lidocaína) y vitaminas (tales como por ejemplo clorhidrato de cloruro de vitamina B₁, clorhidrato de vitamina B₆, complejo cianídico de vitamina B₁₂ y disulfuro de tiamina).

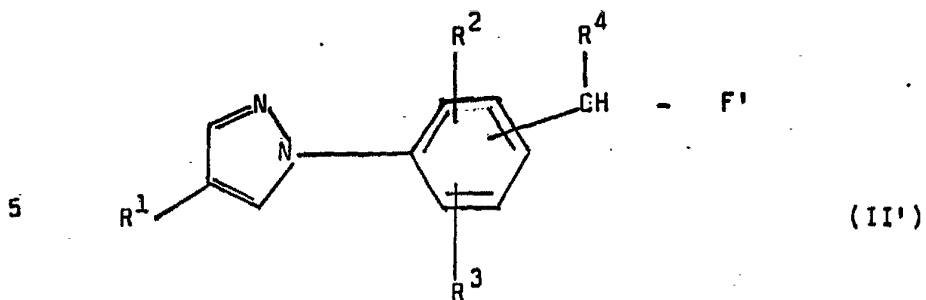
El invento se refiere, pues, a un procedimiento para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I o de las estructuraciones I*, I** y I***, en donde R¹, R², R³, R⁴ y A...B o los sustituyentes de las estructuraciones tienen los significados allí indicados, así como de sus sales con bases orgánicas e inorgánicas.

El procedimiento está caracterizado porque se liq
lizan, es decir se desdoblan por hidrólisis, hidrogenólisis
o termólisis, derivados funcionales de ácidos carboxílicos
pirazol-1-fenilacéticos de la fórmula general I, que son
5 descritos por la fórmula general II

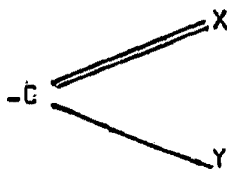


en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y $A \cdots B$ tienen los significados
antes indicados, y F significa un derivado funcional de un
grupo de ácido carboxílico, para formar compuestos de la -
10 fórmula general I o sus sales, y eventualmente a continua-
ción los ácidos de la fórmula general I obtenidos o sus sa-
les se deshidrogenan y/o halogenan y/o se transforman unos
en otros de modo usual, es decir en caso deseado un compues-
to de la fórmula general I obtenido en forma de un ácido -
15 libre se transforma en la sal o un compuesto de la fórmula
general I obtenido en forma de una sal se transforma en el
ácido libre o en otra sal.

En una forma preferida de realización del procedimiento se deactúan por hidrólisis derivados funcionales de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general II'



en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados arriba -
indicados y F' significa un grupo nitrilo, triclorometilo
trialcoximetilo, o el grupo



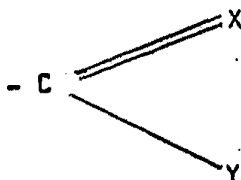
10 X representa un átomo de oxígeno o de azufre o un átomo de ni-
trógeno sustituido, especialmente un grupo imino, alcohili-
mino o hidroximino; e

Y significa un grupo hidroxilo o un radical electrófilo elimi

nable monovalente, especialmente un grupo amino libre o sustituido, preferiblemente un grupo monoalcoholamino, dialcoholamino o arilamino, un grupo hidroxiamino, o hidrazino, un grupo mercapto libre o sustituido, preferiblemente un grupo alcoholmercapto, un grupo hidroxilo sustituido, preferiblemente un grupo alcoxi, un grupo benciloxi o fenoxi eventualmente sustituido, un grupo azido, un radical cloro o bromo, no siendo Y un grupo hidroxilo cuando X represente un átomo de oxígeno.

10 Como un radical alcoholilo de un grupo alcoholamino, monoalcoholamino, dialcoholamino, alcoholmercapto y alcoxi se entiende un radical alcoholilo con hasta 6 átomos de carbono, y como un radical arilo de un grupo arilamino se entiende un radical arilo con hasta 10 átomos de carbono.

15 En otra forma preferida de realización del desdoblamiento hidrolítico se parte de derivados funcionales de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general II', en los cuales F' es el grupo -CN, o el grupo



20 en donde

X representa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un

grupo imino, e

Y significa un grupo amino, monoalcohilamino, dialcohilamino, fenilamino alcoxi, fenalcoxi, fenoxi, alcohilitio, cloro o bromo.

5 En una forma de realización especialmente preferida del procedimiento se parte de nitrilos de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos, o de amidas, cloruros, bromuros u ésteres de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general II'.

10 El procedimiento se puede realizar también empleando un derivado de un ácido pirazolilfenilacético, que forma de modo intermedio un derivado de ácido pirazolilfenilacético de la fórmula general II ó II', que a continuación reacciona con un medio que cede agua para formar el deseado derivado de ácido pirazolilfenilacético de la fórmula general I. En muchos casos, el procedimiento transcurre en varias etapas y, realizando la reacción de modo apropiado, se pueden aislar también compuestos etapas intermedias. Así, por ejemplo el desdoblamiento hidrolítico de los

15 nitrilos, tioamidas, amidinas e imidazolininas se efectúa a través de correspondientes amidas, o el de los ésteres de imidoácido se efectúa a través de ésteres de ácidos carboxílicos. En el caso de la reacción de amidas no sustituidas con ácido nitroso resultan de modo intermedio compuestos de acildiazonio, que con facilidad se hidrolizan para

20 formar ácidos carboxílicos. En el tratamiento de halogenuros de ácido acético con aminas terciarias resultan como intermedio derivados de cetenas, que reaccionan en presen-

25

cia de agua, o, a continuación, con agua para formar los derivados de ácidos pirazolilfenilacéticos de la fórmula general I.

5 Como compuesto de partida para el procedimiento según el invento para la preparación de compuestos de la fórmula general I entran en consideración en principio los compuestos que como derivados funcionales de los ácidos carboxílicos de la fórmula general I proporcionan por desdoblamiento (liólisis) los compuestos de la fórmula general I.

10 Como ejemplos de dichos derivados funcionales de ácidos carboxílicos se mencionarán, en el caso de la liólisis con agua : ésteres alcohólicos, ésteres fenólicos, ésteres bencílicos, ésteres alcoxi-alcohólicos, ésteres dialcoholamínicos alcohólicos, amidas, N-monoalcoholamidas, N,N-dialcoholamidas,

15 das, morfolidas, piperididas, piperazidas, anilidas, N-alcoholanilidas, N-hidroxi-amidas, N-alcoxi-amidas, hidrazidas, azidas, ácidos monotiocarboxílicos, ésteres alcohólicos de ácidos monotiocarboxílicos, ésteres alcohólicos, de ácidos tionocarboxílicos, tioramidas, tior morfolidas, ésteres de imidoácidos,

20 amidinas, hidrazidinas, oxazolinas, imidazolinas, tiazolinas, cloruros de ácidos, bromuros de ácidos, anhídridos de ácidos, cetenas y nitrilos.

Sin embargo, corresponde importancia especial como productos de partida, a los compuestos cuya preparación parece interesante desde los puntos de vista técnico y económico, y que se describen del mejor de los modos por la fórmula general II'. Si durante el desdoblamiento por hi-

25

drólisis se eliminan los radicales X e Y, sin embargo su estructura química tiene importancia secundaria. Ha de tenerse en cuenta, además, que algunos compuestos, a causa de posibles tautomerías (por ejemplo amida-imidoácido) pueden ser formulados en dos modos de representación gráfica diferentes.

Como productos de partida característicos para el procedimiento de la liólisis con agua que antes se ha mencionado, se pueden citar, por ejemplo, los nitrilos, las amidas y los ésteres alcohólicos inferiores de ácidos carboxílicos de la fórmula general II'.

En particular entran en consideración, por ejemplo:

2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionitrilo;

2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionitrilo;

2- $\sqrt{3}$ -cloro-4- $\sqrt{4}$ -flúor-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionitrilo;

2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionitrilo;

2- $\sqrt{4}$ -(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionitrilo;

2- $\sqrt{4}$ -(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionitrilo;

2- $\sqrt{4}$ -(4-flúor-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionitrilo;

- 2- $\sqrt{4}$ -(4-yodo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionitrilo;
10;
- 2- $\sqrt{4}$ -(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionitrilo;
2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionitrilo;
5 lo;
- 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionitrilo;
3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-acetonitrilo;
trilo;
- 10 3-cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil-acetonitrilo;
trilo;
- 3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil-acetonitrilo;
4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-acetonitrilo;
4- $\sqrt{4}$ -bromo-pirazol-1-il)-fenil-acetonitrilo;
15 4-(pirazol-1-il)-fenil-acetonitrilo;
3-bromo-4-(pirazol-1-il)-fenil-acetonitrilo;
3-bromo-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-acetonitrilo;
trilo;
- 20 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionamida;
2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -N,N-dimetil-propionamida;
2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -N-n-butil-propionamida;
- 25 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionomorfolida;
2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -prg

pionohidrazida;

2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionotiomorfolida;

5 cloruro de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionilo;

éster metílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico;

éster butílico terciario de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico;

10 éster bencílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico;

éster fenílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-propiónico;

15 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -N-metil-propionanilida;

2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionamídoxina;

2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -N,N-dimetil-propionamida;

20 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-dimetil-acetamida;

éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-flúor-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico;

25 éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil-propiónico;

éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico;

éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico;

éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico;

5 éster etílico de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-acético;

éster etílico de ácido 3-bromo-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-acético;

10 éster etílico de ácido 3-cloro-4-(4-fluor-pirazol-1-il)-fenil-acético;

éster etílico de ácido 3-cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil-acético;

éster etílico de ácido 3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil-acético;

15 éster etílico de ácido 4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-acético;

éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -butírico;

20 éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -butírico;

éster fenílico de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-acético; y

éster bencílico de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-acético.

25 Para el desdoblamiento por hidrólisis de derivados funcionales de ácidos carboxílicos de la fórmula general II ó II' se utiliza un medio que cede agua, que consis-

te total o parcialmente en agua o en agentes que desprenden agua o iones OH, en las condiciones de reacción. La reacción puede realizarse como reacción homogénea, en cuyo caso se trabaja la mayor parte de las veces en presencia de un disolvente orgánico polar o de un inductor de disolución. Ventajosamente se utilizan como disolventes, por ejemplo, alcoholes de bajo peso molecular, dioxano, acetona, ácidos carboxílicos de bajo peso molecular, N-metilpirrolidona, sulfolano o dimetilsulfóxido. No obstante, la reacción se puede realizar también como reacción heterogénea. El valor de pH del medio que cede agua se ajusta a la naturaleza química del derivado empleado de ácido pirazol-1-il-fenil-acético, pero también a la naturaleza del compuesto de la fórmula general I que se desee, y por lo tanto puede ser neutro, ácido o básico. Este es ajustado al valor deseado con ácidos, bases o agentes tampón. Las temperaturas de reacción se encuentran entre 0°C y el punto de ebullición del medio que cede agua, en general entre 0 y 150°C, especialmente entre 20 y 120°C. Dependen en particular también de que se trabaja bajo presión o sin presión. Los tiempos de reacción se encuentran, dependiendo de la magnitud de la carga, de las temperaturas de reacción y de los restantes parámetros de reacción, entre 10 minutos y 20 horas. Después de haberse completado el desdoblamiento por hidrólisis, los ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos son aislados según métodos usuales, por ejemplo por recristalización o por acidificación de sus soluciones, eventualmente con con-

centración de sus soluciones. Para su purificación, su solución alcalina puede ser extraída con un disolvente orgánico, que no sea miscible con la solución alcalina, por ejemplo éter, benceno, clorobenceno, cloroformo o cloruro de metileno.

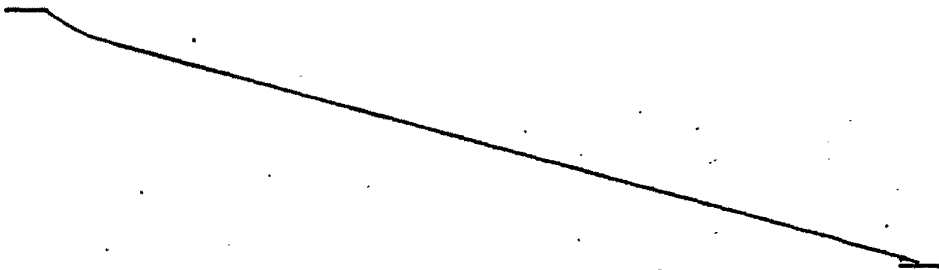
5 La transformación de los ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I en sus sales puede efectuarse también por solvólisis alcalina directa con iones hidroxilo de los derivados de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general II ó II'. Como participante 10 aloalino en la reacción se utiliza convenientemente la base inorgánica u orgánica, cuya sal se desee. No obstante, se obtienen las sales también haciendo reaccionar los ácidos pirazol-1-il-fenil-acéticos de la fórmula general I con 15 el equivalente estequimétrico de la base correspondiente, o se transforman sales fácilmente solubles mediante doble reacción en sales difícilmente solubles, o se convierten sales cualesquiera en sales farmacológicamente compatibles.

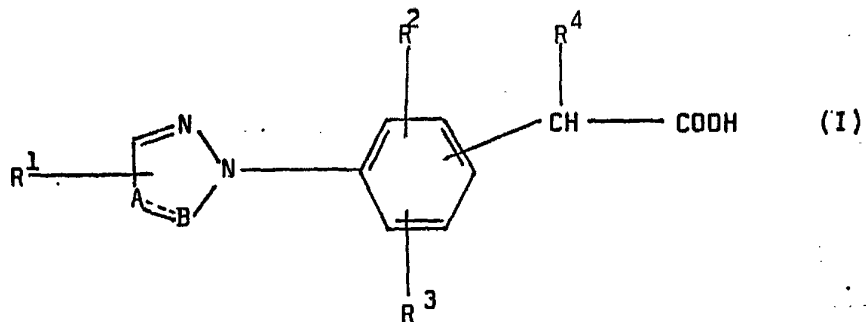
20 En una forma de realización adicional del procedimiento se desdoblan por hidrogenólisis derivados funcionales de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general II, en los cuales F representa un grupo éster bencílico eventualmente sustituido, preferiblemente monosustituido, y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados arriba 25 indicados. Esta forma de la liólisis de ésteres bencílicos de la fórmula general II se lleva a cabo en las condiciones usuales, por ejemplo con hidrógeno en presencia de paladio

sobre carbón, o platino, a -10 hasta 50°C, preferiblemente la temperatura ambiente, bajo una presión de 1-200, preferiblemente 1-10, atmósferas y en un disolvente inerte, tal como metanol, acetato de etilo o preferiblemente en presencia de ácido acético glacial.

En una forma adicional de realización del procedimiento se desdoblan por termólisis derivados funcionales de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general II, en los cuales F representa un grupo éster alcohólico terciario, por ejemplo con 4 a 9 átomos de carbono, preferiblemente un grupo éster butílico terciario, y R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados arriba indicados. Esta forma de la liólisis de ésteres alcohólicos terciarios de la fórmula general II se lleva a cabo en las condiciones usuales, eventualmente en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo clorobenceno o xileno, sin presencia, o preferiblemente en presencia, de un catalizador de ácido, por ejemplo ácido para-toluenosulfónico, por calentamiento a 30 hasta 200°C, preferiblemente 70-150°C.

Otro objeto del invento es un procedimiento para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I

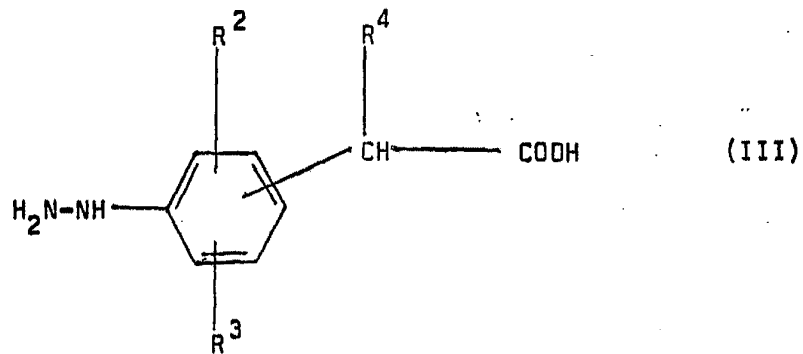




en donde R¹, R² y R³ son iguales o diferentes y significan un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

R⁴ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol y

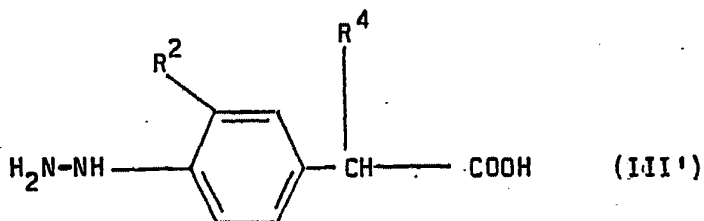
A-B significa un enlace simple o doble carbono-carbono, o de las estructuraciones I^x, I^{xx}, I^{xxx}, en donde los sustituyentes tienen los significados allí indicados, sus sales y sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos, caracterizado porque se condensa un ácido hidrazinofenilacético libre o protegido, de la fórmula general III



en donde R², R³ y R⁴ tienen los significados arriba indicados, sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos o sus sales, de manera en sí conocida, con una fracción C₃ reactiva, y eventualmente a continuación se deshidrogena

un enlace simple A-B y/o se halogena el anillo pirazol en posición 4 y/o un derivado funcional de ácido carboxílico se lioliza, es decir se transforma en el ácido carboxílico libre mediante desdoblamiento por hidrólisis, hidrogenólisis o termólisis, y/o los ácidos obtenidos de la fórmula general I o sus sales se transforman unos en otros de modo usual, es decir en caso deseado un compuesto de la fórmula general I obtenido en forma del ácido libre se transforma en la sal o un compuesto de la fórmula general I obtenido en forma de una sal se transforma en el ácido libre o en otra sal.

Compuestos preferidos de la fórmula general III' son ácidos para-hidrazinofenilacéticos libres o protegidos de la fórmula general III'



en donde R^2 y R^4 tienen los significados arriba mencionados, sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos, y sus sales.

De los compuestos III' se prefieren aquellos en los cuales R^2 significa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, y R^4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos y sus sales.

Acidos hidrazinofenilacéticos protegidos de la fórmula general III ó III' son derivados fácilmente desdoblables del grupo hidrazino en los compuestos III ó III', que en las condiciones de reacción reaccionan de igual modo que el grupo hidrazino con liberación de dicho grupo. Por ejemplo, entran en consideración correspondientes aldehidohidrazones y cetonohidrazidas, así como benzaldehidohidrazones o acetohidrazones, así como compuestos acíclicos, tales como por ejemplo α,β -disulfonatos, β -sulfonatos o derivados β -formílicos de los compuestos hidrazínicos III ó III'.

De los derivados funcionales de ácidos carboxílicos de los compuestos de las fórmulas generales III y III' entran en consideración derivados estables frente al ataque del grupo hidrazino, preferiblemente nitrilos, amidas y ésteres. Los ácidos carboxílicos libres III o III' son preferidos frente a sus derivados funcionales.

Como fracciones C_3 reactivas entran en consideración las que se pueden emplear de manera conocida para la síntesis de pirazoles o pirazolinas no sustituidas en posiciones 3 y 5, eventualmente derivados sustituidos en posiciones α y/o β del propionaldehído, del acrilaldehído, del malonaldehído, del propionaldehído o del 1,2,3-propanotriol, cuya preparación y cuyas reacciones se describen por ejemplo en las siguientes citas bibliográficas:

R.C. Ederfield, Heterocyclic Compounds, Volumen 5, páginas 45-161 (1957), John Wiley and Sons, Inc., New York; A.R.

Katritzky, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, volumen 6, páginas 347-429 (1966), Academic Press, New York; Bailstein 23, páginas 39-41, 43; *ibid.* 231, páginas 15; DT-OS 1670692; DT-OS 1670060; C. Reichardt y otros, *Liebigs Ann. Chem.* 737 (1970), 99; A. Dornow y otros, *Chem. Ber.* 82 (1949), 257; J.N. Wells y otros, *J. Pharm. Sci.* 1971, 533; patente británica 779519; V.T. Klimko y otros, CA 55, 22291 d (1961); patente de las URSS 115903 (CA 53 (1959), 16170f); patente de las URSS 125253 (CA. 54 (1960), 15413h); T.V. Protopova y otros, CA 52 (1958), 12754b; *ibid.*, CA 54 (1960), 11037c y 20869f; *ibid.*, CA 58, 7825g; V.T. Klimko y otros, CA 58 (1963), 8890h y 9069h; E. Rothstein y otros, *J. Chem. Soc.* 1953, 4012; M.F. Shostakovskii, CA 56 (1962), 5808b; S.N. Danilov y otros, CA 52 (1958), 6191a; NL-OS 6 407 462; F. Nerdal y otros, *Liebigs Ann. Chem.* 710, 36 (1967); R. Gelin y otros, *Bull. Soc. Chim. France* 1966, 2347; S.W. Tobey y otros, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966), 2478; H. Bredareck y otros, *Angew. Chem.* 77 (1965), 219; Z. Arnold, CA 53 (1959) 4120i, CA 56 (1962) 15328g, CA 63 (1965) 5522c; Z. Arnold y otros, CA 54 (1960), 1274b; D. Lloyd y otros, *Angew. Chem* 88 (1976), 496.

Para la síntesis de pirazoles son apropiadas las siguientes fracciones C_3 reactivas:

Propionaldehído así como sus derivados, tales como propionaldehído dimetilacetal o propionaldehído dibutilacetal; acrilaldehídos sustituidos en α y sus derivados, por ejemplo 2-halógenoacrilaldehídos, tales como 2-cloroacril-

aldehido, 2-bromoacrilaldehido o 2-cloroacrilaldehido; dimetilacetal acrilaldehidos sustituidos en β y sus derivados, por ejemplo 3-hidroxiacrilaldehido (enol del malonodialdehido); 3-halogeno-acrilaldehidos, tales como 3-cloro- o 3-bromo-acrilaldehido; 3-alcoxi-acrilaldehidos, tales como 3-metoxi- 3-etoxi- o 3-butoxi-acrilaldehido; 3-ariloxiacrilaldehidos, tales como 3-fenoxiacrilaldehido; 3-aralcoholoxo-acrilaldehidos, tales como 3-benciloxiacrilaldehido, 3-aciloxiacrilaldehidos, tales como 3-acetoxiacrilaldehido, 3-benzoiloxiacrilaldehido, 3-tosiloxiacrilaldehido, 3-metoxicarboniloxiacrilaldehido, 3-benciloxicarboniloxi-acrilaldehido, 3-etoxicarboniloxi-acrilaldehido, 3-fenoxicarboniloxi-acrilaldehido; 3-aminoacrilaldehido y derivados sustituidos en N, tales como 3-(N,N-dimetilamino)-acrilaldehido, 3-(N,N-diethylamino)-acrilaldehido, 3-piperidino-acrilaldehido, 3-anilino-acrilaldehido, 3-(N-metilanilino)-acrilaldehido; 3-3toxiacrilaldehido-diethylacetal; 1,3,3-tricloropropeno, 3-(N,N-dimetilamino)-acrilaldehidodimetilacetal; metilsulfato de 1-metoxi-3-(N-metil-N-fenil-iminio)-propeno; metilsulfato de 1-metilamino-3-dimetilimino-propeno cloruro de 1-metilamino-3-metilimino-propeno, perclorato de 1-dimetilamino-3-dimetilimino-propeno, 1-dimetilamino-3-fenilimino-propeno, 1-dimetilamino-3- α -piridilimino-propeno, 1-anilino-3-fenilimino-propeno, perclorato de 1-(N-metil-anilino)-3-(N-metil-N-fenil-iminio)-propeno; malonodialdehido y sus derivados, por ejemplo 1,1,3,3-tetrametoxi-propeno, 1,1,3,3-tetraetoxi-propeno, 1,3-dicloro-1,3-dimetoxipropeno, 1,3-dicloro-1,3-

-dietoxipropano, 3,3-dicloro-propionaldehido, 3-bromo-3-metoxi-propionaldehido, 1,1,3-tribromo-1-acetoxi-propano, 1,1-dibromo-3,3-dimetoxipropano, 1,3-diacetoxi-1,3-dietoxipropano, 1,3-diacetoxi-1,3-dibutoxi-propano, 1,1,3,3-tetracloropropano, 1,1,3,3-tetraquis-(metiltio)-propano, 1,1-dimetoxi-3,3-bis-(metiltio)-propano; acrilaldehydos disustituídos en α, β y sus derivados, por ejemplo 2-bromo-3-metoxi-acrilaldehido, 2-bromo-3-acetoxi-acrilaldehido, 2-bromo-3-benzoiloxiacrilaldehido, 2-cloro-3-benzoiloxiacrilaldehido, 2-cloro-3-anilino-acrilaldehido, 2-cloro-3-(N-metil-anilino)-acrilaldehido, 2-cloro-3-dimetilamino-acrilaldehido, 2-fluor-3-dimetilamino-acrilaldehido, 2,3-dicloro-acrilaldehydodimetilacetal, 1-anilino-2-cloro-3-fenilimino-propeno, 1-anilino-2-bromo-3-feniliminopropeno, 1-anilino-2-yodo-3-feniliminopropeno, perclorato de 2-cloro-1-dimetilamino-3-dimetil-imonio-propeno, 1,2,3,3-tetracloropropeno; malonodialdehydos sustituídos y sus derivados, por ejemplo cloromalonodialdehido, bromomalonodialdehido, fluoromalonodialdehido, yodomalonodialdehido, 3,3-dietoxi-2-cloropropionaldehido, 1,1,3,3-tetraetoxi-2-cloro-propano, 1,1,3,3-tetraetoxi-2-bromo-propano, 1,3-dietoxi-1,2,3-tricloropropano, 2-bromo-1,1,3,3-tetraquis-(metiltio)-propano, 3,3-dietoxi-2-bromo-propionaldehido, propionaldehydos disustituídos en α, β y sus derivados, por ejemplo 2,3-dibromopropionaldehido, 2,3-dibromo-propionaldehydodietil-acetal, 2,3-dicloropropionaldehydodietilacetal, 3-etoxi-2-cloro-propionaldehydodietilacetal, 3-etoxi-2-bromo-propionaldehydodietilacetal, 1,3,3-tris-acetoxi-2-cloro-propano.

Para la síntesis de pirazolinas son apropiadas las siguientes fracciones C_3 reactivas:

Acrilaldehído y sus derivados, por ejemplo acrilal-
aldehidodimetilacetal, acrilaldehidodietilacetal; propio-
5 naldehídos sustituidos en β y sus derivados, por ejemplo:
3-cloropropionaldehído, 3-dimetilaminopropionaldehído, 3-
etoxipropionaldehidodietilacetal, 3-bromo-propionaldehído-
etilenacetal; derivados de 1,2,3-propanotriol, por ejemplo
2,3-dicloro-1-propanol, 1,3-dicloro-2-propanol, 1,2,3-tri-
10 bromo-propano, 3-cloro-1,2-epoxi-propano.

La reacción de ácidos hidrazinofenilacéticos de
las fórmulas III ó III', de sus derivados funcionales de
ácidos carboxílicos y de sus sales con una fracción C_3 reac-
tiva puede realizarse sin disolvente, en agua o en un di-
15 solvente inerte no acuoso, eventualmente en presencia de
agua, a temperaturas entre $-20^{\circ}C$ y $200^{\circ}C$, preferiblemente
a 10 hasta $150^{\circ}C$, a la presión atmosférica o, en caso de-
seado, en un recipiente cerrado a presión elevada. Como
disolventes inertes entran en consideración, por ejemplo,
20 alcoholes tales como metanol o etanol; éteres tales como
diethyléter, etilenglicolmonoethyléter o dioxano; amidas,
tales como formamida, dimetilformamida o N-metilpirrolido-
na; ácidos carboxílicos alifáticos inferiores, tales como
ácido acético glacial, hidrocarburos o hidrocarburos clo-
25 rados. La reacción puede llevarse a cabo sin donadores de
protones, pero en general es catalizada por donadores de
protones. Estos pueden emplearse en cantidades catalíticas

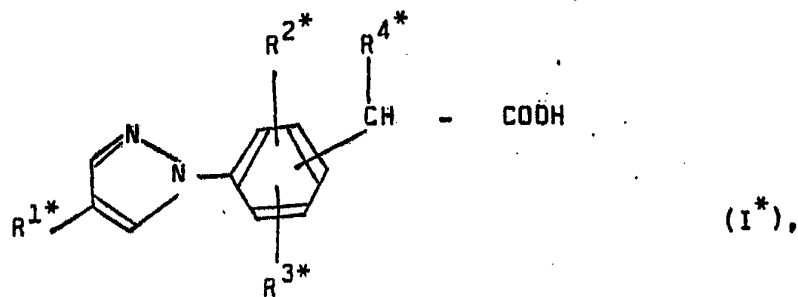
o también en un exceso sobre la cantidad equimolar, por ejemplo en el caso de utilizar ácido acético glacial o ácido clorhídrico semiconcentrado como disolvente.

Los tiempos de reacción se ajustan a los participantes en la reacción, al medio de reacción y a la temperatura de reacción, y en general son de 0,5 a 15 horas. El compuesto hidrazínico y el compuesto C_3 son empleados en general en cantidades equivalentes, pero con frecuencia es ventajoso emplear el componente menos costoso, la mayor parte de las veces la fracción C_3 reactiva, en un exceso de aproximadamente 5 a 20%. La fracción C_3 reactiva empleada puede experimentar durante la reacción una transformación - la mayor parte de las veces por hidrólisis - en otra fracción C_3 reactiva. A modo de ejemplo, derivados funcionales de grupos aldehidos, tales como acetales, acilatos o dihalogenuros gemelos, se hidrolizan en un medio acuoso fuertemente ácido con facilidad para formar la función aldehido. Tal como es sabido, la condensación de hidrazinas con fracciones C_3 reactivas se transcurre a través de etapas intermedias, que en general no pueden ser aisladas. Como etapas intermedias entran en consideración, por ejemplo, hidrazinas o pirazolinias sustituidas en 4 o 5, a partir de las cuales por separación, por ejemplo, de agua, de halogenuro de hidrógeno, de alcoholes o de aminas en las condiciones de reacción, se forman pirazoles.

Si mediante una fracción C_3 reactiva se prepara una pirazolina, ésta es deshidrogenada u oxidada con faci-

lidad mediante oxígeno del aire o también mediante los par
ticipantes en la reacción durante la reacción, para formar
pirazoles. Si esta reacción es indeseable, ha de excluirse
el oxígeno del aire.

5 Otro objeto del invento es un procedimiento para
la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la
fórmula general I*



en don R^{1*} representa un átomo de halógeno, preferiblemente
10 un átomo de cloro o bromo, R^{2*} , R^{3*} y R^{4*} tienen los signi
ficados antes mencionados, de sus sales, y de sus derivados
funcionales de ácidos carboxílicos, caracterizado porque se
somete a halogenación de manera conocida, es decir se hace
reaccionar con un agente de halogenación, un ácido pirazol
15 -1-il-fenilacético de la fórmula general I* no sustituido
en el anillo pirazol o sustituido con un grupo diazonio,
es decir uno en que R^{1*} representa un átomo de hidrógeno
o un grupo N_2^+ y R^{2*} , R^{3*} y R^{4*} tienen los significados an
tes indicados, sus sales o sus derivados funcionales de -

ácidos carboxílicos, y eventualmente a continuación se lig
liza y/o los ácidos obtenidos de la fórmula general I* o -
sus sales se transforman unos en otros.

Compuestos preferidos de la fórmula general I* -
son los de la fórmula general I**, en la que R^{1**} significa
5 un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o
bromo y R^{2**}, R^{3**} y R^{4**} tienen los significados arriba -
indicados.

Compuestos especialmente preferidos de la fórmu-
la general I* son los de la fórmula general I***, en la que
10 R^{1***} representa un átomo de halógeno, preferiblemente un
átomo de cloro o bromo, y R^{2***} y R^{4***} tienen los signifi-
cados arriba indicados, representando R^{2***} preferiblemente
un átomo de bromo y especialmente uno de cloro, y R^{4***} --
preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

15 Como agentes de halogenación para ácidos pirazol
-1-il-fenilacéticos no sustituidos en el anillo pirazol en
tran en consideración los compuestos mencionados por ejem-
plo en Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie, Thieme
Verlag, volumen 5/3, páginas 511-960 (1962) y volumen 5/4,
20 páginas 233-316 y páginas 557-593 (1960) o en A.R. Katrizky
Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 6, 5. 391-396
(1966, Acad.Press. New York) tales como los halógenos libres
cloro, bromo y yodo, sales y ésteres de los ácidos hipoha-
logenosos, N-halógeno-amidas y N-halógeno-imidas, cloruro
25 de sulfurilo, pentacloruro de fósforo o cloroyodo. La reac-
ción con el agente de halogenación se puede efectuar de mo

do conocido en medio acuoso (por ejemplo con hipoclorito de sodio) o en un disolvente inerte no acuoso, tal como hidrocarburo clorado o ácido acético glacial (por ejemplo con cloro, bromo yodo o cloruro de sulfurido) a temperaturas de -20°C hasta 120°C, preferiblemente a 0 hasta 80°C, con cantidades en exceso o preferiblemente equivalentes del agente de halogenación. La reacción está terminada en general 0,5 a 2 horas después de haberse añadido el agente de halogenación.

10 Como agentes de halogenación para ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos sustituidos en el anillo pirazol - con un grupo N_2^+ entran en consideración, por ejemplo, los compuestos halogenados mencionados en Houben-Weyl *Methoden der Organischen Chemie*, Thieme Verlag, volumen 5/3, páginas 213-245, 846-853; volumen 5/4 páginas 437-451, 639-647 por ejemplo ácido fluorhídrico anhidro, ácido tetrafluorobórico con centrado, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico ó ácido yodhídrico, en general en un exceso, eventualmente en presencia de catalizadores, tales como por ejemplo cobre, 20 cloruro de cobre monovalente, cloruro de cobre divalente o bromuro de cobre monovalente. Las temperaturas de la reacción se encuentran en general entre 10°C y 150°C, y preferiblemente en la temperatura de ebullición del disolvente.

25 Los compuestos de partida, es decir ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I* sustituidos en el anillo pirazol con un grupo N_2^+ , se obtienen por ejemplo sometiendo a nitración de manera conocida un compuesto

no sustituido en el enillo pirazol de la fórmula general I* reduciendo el grupo nitro, y diazotando con ácido nitroso el grupo amino formado. Asimismo, por condensación de compuestos hidrazínicos de la fórmula general III y de sus derivados, de manera conocida, con nitromalonodialdehído, nitrosomalonodialdehído o acilaminomalonodialdehído, se obtienen los correspondientes derivados de ácido 4-nitro-, 4-nitroso- o 4-acilamino-pirazol-1-fenil-acético, que son transformados en los correspondientes compuestos 4-amínicos por reducción o por hidrólisis.

Los ácidos hidrazinofenilacéticos de la fórmula general III o III' que sirven como compuestos de partida, sus derivados y sus sales son obtenidos a partir de los correspondientes compuestos amínicos por diazotación o a partir de los correspondientes compuestos acilamínicos, preferiblemente los compuestos acetilamínicos, por nitrosación y subsiguiente reducción de los ácidos diazoniofenilacéticos formados (sus derivados y sus sales) o de los ácidos N-nitroso-N-acil-aminofenilacéticos (sus derivados y sus sales). La preparación de los compuestos de diazonio y de los compuestos N-nitroso-N-acil-amínicos se lleva a cabo de manera en sí conocida (por ejemplo, Houben-Weyl, volumen 10/3, páginas 1-213).

La reducción de las sales de diazonio, de los diazotatos o de los compuestos N-nitroso-N-acil-amínicos se efectúa con los agentes reductores usuales (por ejemplo Houben-Weyl, volumen 10/2, páginas 177-223). Por ejem-

plo, la reducción se lleva a cabo en solución fuertemente ácida con cloruro de estaño divalente, en solución acuosa o alcohólica desde débilmente alcalina hasta débilmente -- ácida con sulfito de sodio, con hidrógenosulfito de sodio
5 o con soluciones de SO_2 , siendo eventualmente hidrolizados los derivados de ácido β -monosulfónico o α,β -disulfónico - resultantes primariamente de los ácidos hidrazinofenilacéticos (sus derivados y sus sales) en una etapa de reacción, para formar los correspondientes ácidos hidrazino-fenilacéticos (sus derivados y sus sales).
10

Además de ello se pueden emplear hierro, zinc, - enodíoles en solución débilmente ácida y amalgamas de sodio en solución alcalina, en calidad de agentes reductores.

Los agentes reductores son empleados en cantida-
15 des equimolares, eventualmente también en exceso. Para la reducción entran en consideración las temperaturas de reacción en el margen de $-10^{\circ}C$ hasta $+10^{\circ}C$, y los tiempos de - reacción en el margen de 5 a 120 minutos.

Para el desdoblamiento por hidrólisis de los de-
20 rivados de ácido sulfónico entran en consideración las temperaturas de reacción en el margen desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición del disolvente, preferiblemente a $80-100^{\circ}C$, y los tiempos de reacción entre 0,5 y 24 horas.

25 El aislamiento de los ácidos hidrazino-fenilacéticos se efectúa en forma de las sales difícilmente solubles, convenientemente de los arilsulfonatos, preferiblemen

te de los para-toluenosulfonatos. Para la transformación
ulterior de ácidos hidrazino-fenilacéticos en compuestos
de la fórmula general I se ha manifestado como ventajoso
emplear la solución de reacción directamente para la reac-
5 ción con una fracción C_3 reactiva.

Además de ello, los ácidos hidrazino-fenilacéti-
cos se obtienen directamente a partir de los ácidos amino
fenilacéticos por reacción con ácido hidroxilamino-O-sul-
fónico, de manera en sí conocida (Houben-Weyl, volumen -
10 102, páginas 297-298). La reacción se lleva a cabo conve-
nientemente en un sistema acuoso en presencia de un hidró-
xido de metal alcalino o de ácido aminofenilacético en ex-
ceso, por ejemplo con la cantidad doble de la molar, a tem-
peraturas de 60-100°C. Los tiempos de reacción son de 0,5-
15 2 horas.

Los ácidos hidrazinofenilacéticos de la fórmula
III, sus derivados y sus sales son nuevos compuestos, con
excepción del ácido 4-hidrazinofenilacético.

Los derivados funcionales de ácidos pirazol-1-il-
20 -fenilacéticos de la fórmula general I, empleados como pro-
ductos de partida o intermedios, son preparados de acuerdo
con métodos conocidos. Así, por ejemplo, se obtienen nitrí-
los de la fórmula I a partir de los correspondientes com-
puestos halogenometílicos y de cianuros de metales alcali-
25 nos o alcalino-térreos, convenientemente en un disolvente
dipolar, aprótico, o en un sistema de dos fases, en presen-
cia de un catalizador para transferencia de fases, tal co-

mo cloruro de benciltrimetilamonio, a temperaturas de 0-80°C y además por reacción de una amida no sustituida con un agente de deshidratación, por ejemplo oxiclozuro de fósforo, pentóxido de fósforo o cloruro de tionilo.

5 Los ésteres de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I son fácilmente accesibles a partir de otros derivados reactivos de ácidos de la fórmula general I, según métodos conocidos, por ejemplo a partir de halogenuros de ácidos, anhídridos de ácidos y nitrilos, por
10 alcoholisis, y además a partir de los ácidos libres de la fórmula general I por reacción con alcoholes en condiciones de desprendimiento de agua, o por reacción de ácidos y sales con agentes de alcoholación, por ejemplo éster bencilico, por reacción de sales de metales alcalinos con halogenuros de bencilo.
15

 Amidas no sustituidas de la fórmula general I son preparadas, por ejemplo, mediante hidrólisis alcalina o ácida de correspondientes nitrilos. La aminólisis de derivados reactivos de ácidos carboxílicos tales como halogenuros de ácidos o ésteres con amoníaco, con monoalcohilaminas y dialcohilaminas, con arilaminas, aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, con hidroxilamina, O-alcohil-hidroxilamina y con hidrazinas eventualmente sustituidas, proporciona amidas, piperididas, morfolidas, piperazidas, eventualmente sustituidas en N con alcohol o arilo, y además ácidos hidroxámicos, N-alcoxiámidas e hidrazidas eventualmente sustituidas en N con alcohol y ari
20
25

lo de la fórmula general I. La reacción de halogenuros de ácidos con mercaptanos proporciona tioésteres.

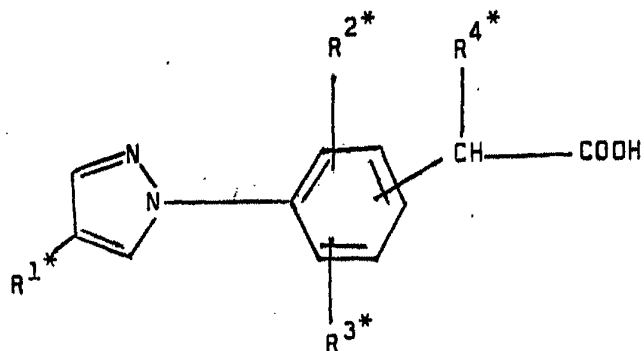
Las tioamidas de la fórmula general I son preparadas, por ejemplo, por reacción de nitrilos y sulfuro de hidrógeno en presencia bases, o por sulfuración de amidas, por ejemplo con pentasulfuro de fósforo.

Los nitrilos de la fórmula general I reaccionan, además, por adición con alcoholes, catalizando con ácidos para formar los correspondientes ésteres de imidoácidos, con arilaminas catalizando con bases para formar correspondientes amidinas, y con mercaptanos o ácido mercaptoacético para formar correspondientes ésteres de tioimidoácidos.

A partir de ésteres de imidoácidos o halogenuros de imidoácidos de la fórmula general I se obtienen, por ejemplo con aminas amidinas, con aminoalcoholes oxazolinas, y con diaminas imidazolinas.

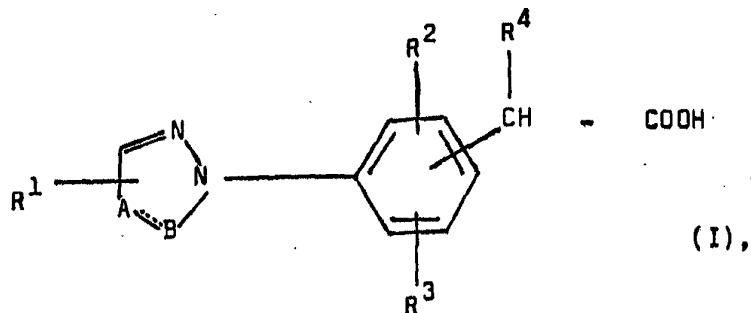
Halogenuros de ácidos de la fórmula general I son preparados de modo conocido a partir de los ácidos libres de la fórmula I o de sus sales mediante halogenuros de los ácidos fosfóricos o sulfúricos o a partir de las hidrazidas de ácidos por halogenación, y las cetenas son preparadas a partir de los halogenuros de ácidos por deshidrohalogenación mediante bases terciarias.

Otro objeto del invento es un procedimiento para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I*



en donde R^{1*} , R^{2*} y R^{3*} son iguales o distintos y representan un átomo de hidrógeno o halógeno, R^{4*} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol, o de las estructuras I** y I***, en donde los sustituyentes tienen los significados allí indicados, de sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos y de sus sales, caracterizado porque se deshidrogena un ácido pirazolin-1-il-fenilacético de la fórmula general I

10

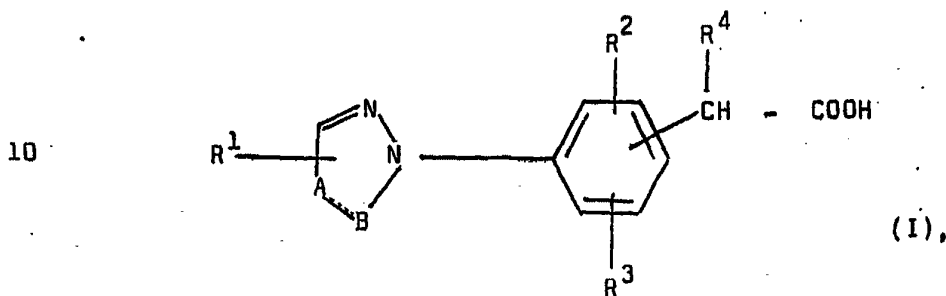


en donde R^1 significa un átomo de hidrógeno, R^2 y R^3 son iguales o distintos y significan un átomo de hidrógeno o de halógeno, R^4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohilo, y $A \cdots B$ significa un enlace simple carbono-carbono, sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos y sus sales, y eventualmente se halogena en posición 4 al anillo pirazol y/o se hidroliza un derivado funcional de ácido carboxílico, es decir se transforma en el ácido carboxílico libre por desdoblamiento por hidrólisis, por hidrogenólisis o termólisis, y/o los ácidos de la fórmula general I obtenidos o sus sales se transforman unos en otros de manera usual, es decir en caso deseado un compuesto de la fórmula general I obtenido en forma del ácido libre se transforma en la sal o un compuesto de la fórmula general I obtenido en forma de una sal se transforma en el ácido libre o en otra sal.

La deshidrogenación de ácidos pirazolin-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I, de sus derivados funcionales y de sus sales se efectúa según métodos conocidos (por ejemplo Katritzky, páginas 385-387) por reacción con un agente deshidrogenador u oxidante, Como tales entran en consideración, por ejemplo, catalizadores metálicos, tales como platino o paladio, que a temperatura elevada producen una separación de hidrógeno, y además aceptadores de hidrógeno, tales como tetracloro-para-benzoquinona, o agentes oxidantes, tales como dióxido de manganeso activado, permanganato de potasio, dióxido de plomo, bromo o azufre, que

son empleados en cantidades por lo menos quimolares. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte, por ejemplo tolueno, cloruro de metileno o dimetilformamida a temperaturas de 0 a 120°C, preferiblemente a temperaturas de ebullición, dependiendo las condiciones del agente deshidrogenador u oxidante empleado.

Otro objeto del invento es un procedimiento para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I



15 en donde R^1 , R^2 y R^3 son iguales o distintos y significan un átomo de hidrógeno o de halógeno, R^4 significa un grupo alcohol, y A-B significa un enlace simple o doble carbono-carbono, o de las estructuraciones I^* , I^{**} y I^{***} , en donde R^{4*} y R^{4**} representan un grupo alcohol y R^{4***} representa un grupo metilo o etilo y los restantes sustituyentes tienen los significados allí indicados, sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos y sus sales, caracterizado porque se somete a alcoholación un ácido pirazol

-1-il-fenilacético no sustituido en posición α , de la fórmula general I, en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno y R^1 , R^2 , R^3 y $A \dots B$ tienen los significados arriba mencionados, o de las formas de realización I^* , I^{**} y I^{***} en donde R^{4*} , R^{4**} y R^{4***} representan un átomo de hidrógeno y los restantes sustituyentes tienen los significados allí indicados, sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos y sus sales, y eventualmente a continuación se deshidrogena un enlace simple $A \dots B$ y/o se halogena en posición 4 el anillo pirazol y/o se hidroliza un derivado funcional de ácido carboxílico, es decir se transforma en el ácido carboxílico libre por desdoblamiento por hidrólisis, hidrogenólisis o termólisis, y/o los ácidos de la fórmula general I obtenidos o sus sales se transforman unos en otros de manera usual es decir en caso deseado un compuesto de la fórmula general I obtenido en forma del ácido libre se transforma en la sal o un compuesto de la fórmula general I obtenido en forma de una sal se transforma en el ácido libre o en otra sal.

La reacción de los ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos no sustituidos en α de la fórmula general I, de sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos y de sus sales con un agente de alcoholación se efectúa según métodos conocidos.

Como agentes de alcoholación entran en consideración, por ejemplo, compuestos R^4Q , en los cuales R^4 significa un grupo alcohol, preferiblemente con 1 a 5 átomos de carbono, y de modo especialmente preferido con 1-2, y especialmente con un átomo de carbono, y Q significa el radical

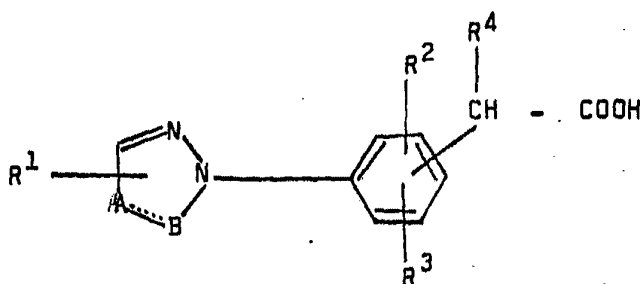
de un ácido fuerte, tal como un átomo de halógeno o un grupo alcohiloxisulfonilo o arilsulfonilo. Esta reacción se lleva a cabo en general a temperaturas entre -80°C y 150°C , preferiblemente entre 0 y 100°C , sin disolvente o preferiblemente en un disolvente inerte en un sistema de una sola fase o de dos fases, en presencia de un agente de condensación básico. Como disolventes entran en consideración, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno o tolueno, eventualmente también en presencia de agua en un sistema de dos fases, alcoholes, tales como etanol o 2-metoxietanol, éteres, tales como dietiléter o tetrahydrofurano, o disolventes dipolares apróticos, tales como dimetilformamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido o sulfolano. Como agentes de condensación básicos entran en consideración, por ejemplo, metales alcalinos o alcalino-térreos, o hidróxidos, hidruros, amidas, dialcoholamidas o carbonatos de tales metales, bases nitrogenadas orgánicas, tales como piridina o trietilamina, o catalizadores para transferencia de fases, por ejemplo compuestos orgánicos cuaternarios de nitrógeno o fósforo, tales como cloruro de trietilbencilamonio o bromuro de hexadeciltributilfosfonio, en presencia de hidróxidos de metales alcalinos.

El agente de alcoholación y el agente de condensación básicos son empleados en general en un exceso sobre la cantidad equimolar de 1 a 1,2 veces. En el caso de la alcoholación de los ácidos pirazol-1-il-fenilacético no sustituidos en α libres, se prepara el dianión con 2 moles

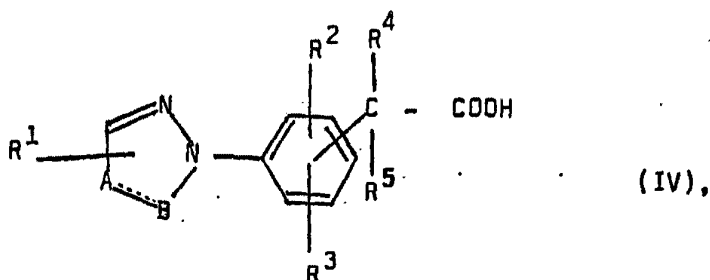
de una base fuerte, por ejemplo diisopropilamida de litio, a -70 hasta -80°C y se somete selectivamente a alcoholación a temperatura creciente el átomo de carbono α .

Los compuestos de la fórmula general I, en los cuales R^4 es distinto de hidrógeno, resultan normalmente en forma de mezclas racémicas, que son desdobladas en los isómeros ópticamente activos mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, con un agente de desdoblamiento ópticamente activo se convierte el racemato en diastereoisómeros, que a continuación son separados por cristalización selectiva y son transformados en los isómeros ópticos correspondientes. Como agentes de desdoblamiento ópticamente activos sirven, por ejemplo, bases ópticamente activas tales como l- y d-l-feniletilamina, cinconidina o d-efedrina, a partir de las cuales se pueden preparar sales o amidas de la fórmula general I, o alcoholes ópticamente activos, tales como borneol o metanol, a partir de los cuales se pueden preparar ésteres de la fórmula general I. También se pueden descomponer en los isómeros ópticos mezclas racémicas mediante cromatografía a través de agentes de sorción ópticamente activos. El presente invento concierne por lo tanto también a un procedimiento para la preparación de los isómeros ópticamente activos de los compuestos de acuerdo con el invento.

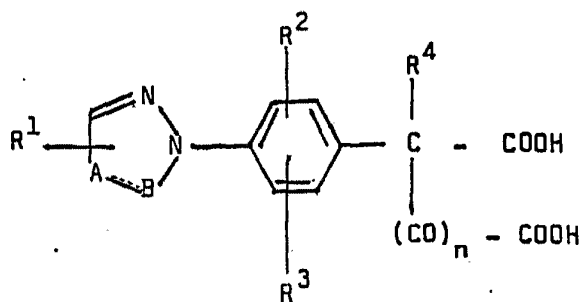
Otro objeto del invento es un procedimiento para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I



en donde R^1 , R^2 y R^3 son iguales o distintos y significan un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R^4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol y $A \cdots B$ significa un enlace simple o doble carbono-carbono, o de las estructuras I^* , I^{**} y I^{***} en donde los sustituyentes tienen los significados allí indicados, de los derivados funcionales de ácidos carboxílicos, y de sus sales, caracterizado porque se hace reaccionar un ácido pirazol-1-il-fenilacético de la fórmula general IV



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y $A\text{---}B$ tienen los significados arriba indicados, y R^5 significa un grupo alcanóilo, alcoxycarbonilo, ciano o alcohiloxalilo, sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos o sus sales, de manera en sí conocida, con un hidróxido de metal alcalino, en un medio orgánico, orgánico-acuoso o acuoso, o, cuando R^5 no tiene el significado de un grupo ciano, también con un alcoholato de metal alcalino en medio anhidro o, cuando R^5 no tiene el significado de un radical alcanóilo, también se hace reaccionar con un ácido mineral acuoso, a partir de la sal de metal alcalino de un ácido carboxílico eventualmente obtenida primero en el caso de utilizarse un hidróxido de metal alcalino se pone en libertad el ácido dicarboxílico V

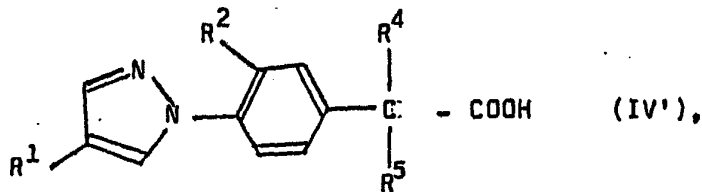


en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y $A\text{---}B$ tienen los significados arriba indicados y n significa 0 ó 1, y se calienta hasta la separación de la cantidad equimolar de dióxido de carbono y eventualmente de monóxido de carbono, y eventualmente a continuación se deshidrogena un enlace simple $A\text{---}B$

y/o se halogena y/o se alcohola en posición 4 el anillo pirazol y/o los ácidos obtenidos de la fórmula general I o sus sales se transforman de modo usual unos en otros, es decir en caso deseado un compuesto de la fórmula general I obtenido en forma del ácido libre se transforma en la sal o un compuesto obtenido de la fórmula general I obtenido en forma de una sal de metal alcalino se transforma en el ácido libre o en otra sal.

Como grupos alcanoilo, alcoxicarbonilo y alcoholoxalilo entran en consideración, entre otros, los que tienen hasta 6 y preferiblemente hasta 3 átomos de carbono.

Compuestos de partida preferidos son los de la fórmula general IV'



en donde R¹, R², R⁴ y R⁵ tienen los significados arriba indicados, sus ésteres bencílicos y alcohílicos, sus nitrilos y sus sales.

Las reacciones con hidróxidos de metales alcalinos, especialmente con hidróxido de sodio o de potasio, se llevan a cabo preferiblemente en caliente. Si compuestos de

la fórmula general I: en los cuales A...B significa un enlace simple, constituyen los compuestos deseados del procedimiento, ha de trabajarse con exclusión de oxígeno, por ejemplo en atmósfera de N_2 . Como medio de reacción sirve -
5 por ejemplo un alcohol de bajo peso molecular, tal como metanol, etanol, isopropanol o n-butanol además un alcanodiol o un monoalcoholéter del mismo, por ejemplo etilenglicol, 2-metoxietanol o 2-etoxietanol, agregándose a los disolventes mencionados eventualmente agua en la proporción en volumen de alrededor de 10:1 hasta 1:2. Además, como medio -
10 de reacción puede utilizarse también agua o, por ejemplo, una mezcla de agua con disolventes del tipo de éter, solubles en agua, como dioxano o tetrahidrofurano.

En el caso de reacciones de ésteres dialcohólicos de ácido malónico, ésteres alcohólicos de ácido acetoacético o ésteres alcohólicos de ácidos alcohiloxalilacéticos, -
15 que caen dentro de la fórmula general IV, con alcoholatos de metales alcalinos, se presenta preferiblemente el mismo alcohol de bajo peso molecular, por ejemplo metanol, etanol, n-butanol, como componente del éster de partida y del alcoholato y también como medio de reacción. No obstante, también por utilización de un alcohol de punto de ebullición relativamente más elevado, no idéntico al alcohol de bajo peso molecular presente como componente de éster, en
20 calidad de medio de reacción, y mediante separación por destilación de una parte del mismo de modo simultáneo con la reacción de acuerdo con el invento se puede llevar a ca

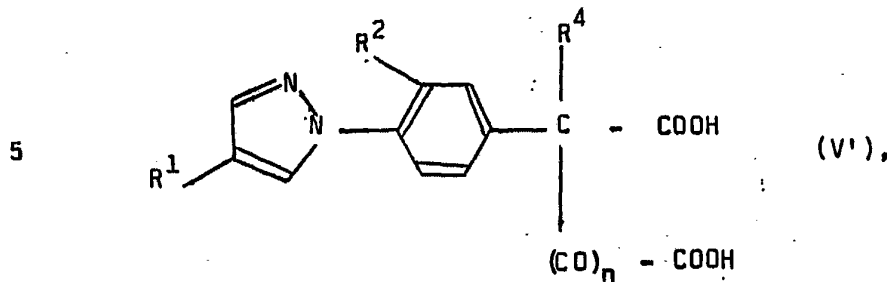
bo una transesterificación o también se puede aceptar una transesterificación parcial y luego hidrolizar para formar el correspondiente ácido. Además de ello, como medio de reacción, en lugar de un alcohol de bajo peso molecular, se puede utilizar por ejemplo también un disolvente orgánico inerte, tal como por ejemplo benceno o tolueno. La reacción de acuerdo con el invento se lleva a cabo a la temperatura ambiente o a la temperatura elevada, por ejemplo a la temperatura de ebullición del medio de reacción utilizado.

10 Para la reacción de compuestos de partida de las fórmulas generales IV ó IV', en los cuales R⁵ no tiene el significado de un radical alcanofilo, con un ácido mineral acuoso, entran en consideración los ácidos minerales usuales, tales como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido -
15 clorhídrico, etc.

Mientras que en el caso de la reacción con hidróxidos de metales alcalinos en condiciones de reacción energéticas, por ejemplo en una mezcla hirviendo de etilenglicol con un poco de agua, resultan en el procedimiento según el
20 invento directamente sales de ácidos monocarboxílicos de la fórmula general I, en condiciones más suaves, por ejemplo con mucha cantidad de agua o en alcoholes inferiores o a temperaturas más bajas, se forman primeramente sales de ácidos dicarboxílicos. A partir de éstas, de acuerdo con -
25 el procedimiento, se ponen en libertad los correspondientes ácidos dicarboxílicos de la fórmula general V ó V', por ejemplo por reacción de las sales de metales alcalinos con

la cantidad equivalente de un ácido mineral, tal como ácido clorhídrico.

Representantes preferidos de los productos intermedios V son los de la fórmula V'



en donde R¹, R², R⁴ y n tienen los significados indicados, y sus sales de metales alcalinos.

Los productos intermedios de la fórmula general V ó V' pueden ser preparados también mediante hidrogenólisis de los correspondientes ésteres dibencílicos o por hidrólisis ácida suave de correspondientes ésteres dibutílicos terciarios.

10

La variante de procedimiento de la transformación de ácidos pirazol-1-il-fenílicos de la fórmula general IV ó IV', de sus derivados funcionales y de sales de ácidos - pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula I y sus sales abarca por lo tanto también una forma de realización según la cual se calienta un compuesto de la fórmula V ó V', hasta la separación de la cantidad equimolar de dióxido de carbono.

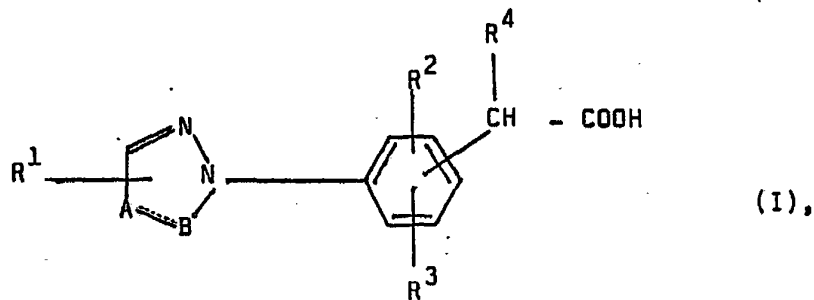
15

no y eventualmente monóxido de carbono en ausencia o presencia de un catalizador y de un disolvente o diluyente, y eventualmente a continuación se deshidrogena un enlace simple A...B y/o se halogena y/o se alcohola en posición 4 el anillo pirazol y/o un ácido carboxílico libre obtenido de la fórmula I se transforma en una sal.

Los compuestos de partida de la fórmula general IV ó IV' se obtienen por ejemplo por condensación de ácidos pirazol-1-fenilacéticos de la fórmula I o de las estructuras I*, I** o I*** en los cuales R⁴ o R^{4*}, R^{4**}, R^{4***} representan un átomo de hidrógeno y los restantes sustituyentes tienen los significados arriba indicados, sus ésteres bencílicos o alcohílicos, sus nitrilos o sales, con carbonatos dibencílicos o dialcohílicos, con ésteres dibencílicos de ácido oxálico o dialcohílicos de ácido oxálico, o con ésteres alcohílicos de ácido acético, en donde alcoholo significa en cada caso grupos alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono, en presencia de alcanolatos de metales alcalinos. Los compuestos de la fórmula general IV ó IV' obtenidos, en los cuales R⁴ tiene el significado de un átomo de hidrógeno, son transformados en caso deseado en productos intermedios de la fórmula IV ó IV'; en los cuales R⁴ tiene el significado de un grupo alcoholo, preferiblemente de un grupo metilo o etilo, mediante alcoholación. La alcoholación se efectúa de acuerdo con procedimientos en sí conocidos, por ejemplo por reacción con un agente de alcoholación R⁴Q, en donde R⁴ y Q tienen los significados arriba -

indicados, en presencia de un agente de condensación básico.

Otro objeto del invento es un procedimiento para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I

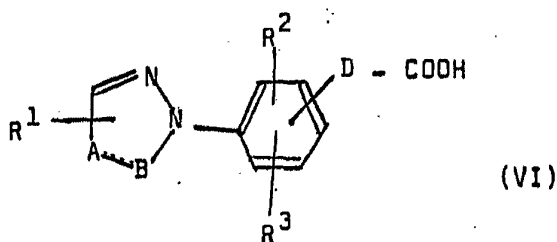


en donde

R^1 , R^2 y R^3 son iguales o distintos y significan un átomo de hidrógeno o de halógeno,

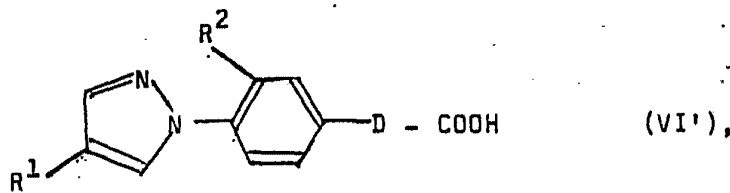
10 R^4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol y $A-B$ significa un enlace simple o doble carbono-carbono, o de las estructuraciones I^* , I^{**} y I^{***} , en donde los sustituyentes tienen los significados allí indicados, de sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos, y de sus sa-

15 -fenilacético de la fórmula general VI



en donde D significa un grupo $>C=O-$, $>C(OH, R^4)-$ o $>C(OAlk, R^4)$ y Alk significa un grupo alcohilo, por ejemplo con 1 a 4 átomos de carbono, y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y $A-B$ tienen los significados arriba mencionados, sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos y sus sales, y eventualmente a continuación se deshidrogena un enlace simple $A-B$ y/o se halogena en posición 4 el anillo pirazol y/o se liga un derivado funcional de ácido carboxílico, es decir se transforma mediante desdoblamiento por hidrólisis, hidrogenólisis o termólisis en el ácido carboxílico libre, y/o se somete a alcohilación, y/o los ácidos de la fórmula general I obtenidos o sus sales se transforman unos en otros de manera usual, es decir en caso deseado un compuesto de la fórmula general I obtenido en forma del ácido libre se transforma en la sal o un compuesto de la fórmula general I obtenido en forma de una sal se transforma en el ácido libre o en otra sal.

Compuestos de partida preferidos de la fórmula general VI son ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general VI'



5 en donde R^1 , R^2 y D tienen los significados arriba indicados, y sus sales.

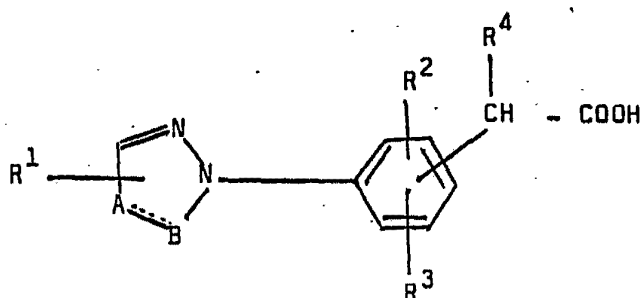
La reducción de los ácidos pirazolfenilacéticos VI y VI' se efectúa de acuerdo con procedimientos en sí conocidos. La reducción de los ácidos pirazolilfenilglicoxílicos VI ó VI' (D = >C=O) se realiza, por ejemplo, haciendo reaccionar con hidrazina los compuestos VI o VI', y calentando la hidrazona obtenida en presencia de alcanolatos o hidróxidos de metales alcalinos. La reacción se realiza preferiblemente como procedimiento sin aislamiento del producto intermedio, es decir sin aislamiento de la hidrazona. Si la reacción se efectúa a la presión normal, en calidad de medio de reacción se emplean los disolventes usuales, especialmente disolventes de alto punto de ebullición, por ejemplo diglicol o triglicol. Si la reacción se lleva a cabo en un autoclave, es decir bajo presión, se emplean por ejemplo alcoholes inferiores, por ejemplo butanoles o pen

tandoles, como medio de reacción. Las temperaturas de reacción se encuentran preferiblemente entre 150 y 240°C. La reducción de los ácidos pirazolilfenilhidroxiacéticos VI o VI' $\overline{D} = >C(OH, R^4)7$ se lleva a cabo, por ejemplo, con 5 cloruro de estaño divalente en una mezcla de ácido clorhídrico y ácido acético, con yodo y fósforo en ácido acético glacial o con yoduro de hidrógeno, eventualmente en presencia de fósforo rojo. La reducción de los ácidos pirazolilfenilalcoxiacéticos VI ó VI' $\overline{D} = >C(OAlk, R^4)7$ se lleva a 10 cabo por ejemplo por catálisis con un catalizador de metal alcalino, tal como Pd/carbón a la temperatura ambiente o a temperatura elevada, a presión normal o a presión elevada, por ejemplo 2-10 atmósferas, preferiblemente en presencia de ácidos fuertes tales como ácido perclórico en disolven- 15 tes usuales en el caso de hidrogenaciones, por ejemplo ácido acético glacial. La reducción se lleva a cabo preferiblemente a temperaturas elevadas, por ejemplo a la temperatura de ebullición del medio de reacción.

Los compuestos de partida de la fórmula general 20 VI se obtienen de acuerdo con procedimientos conocidos para un experto en la materia. Por ejemplo, los ácidos pirazolilfenilglioxílicos VI ó VI' se obtienen por hidrólisis, oxidación y liólisis de correspondientes ésteres de ácidos α -cloro-pirazolilfenilacéticos. La reducción de los ácidos pirazolilfenilglioxílicos proporciona los ácidos pirazolilfenilmandélicos VI ó VI' $\overline{D} = >CH(OH)7$, que en caso deseado son 25 transformados mediante alcoholación en los ácidos pirazolil

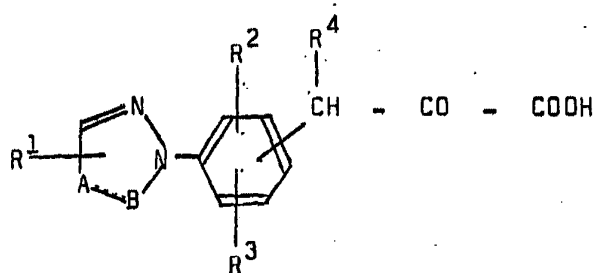
fenilalcoxiacéticos $\overline{D} = >CH(OAlk)\overline{7}$. Los ácidos pirazolilfenilhidroxiacéticos VI ó VI' $\overline{D} = >CR^4(OH)\overline{7}$ son obtenidos a partir de las correspondientes pirazol-1-il-fenil-alcohol-cetonas, por ejemplo las pirazol-1-il-acetofenonas o -propiofenonas, mediante reacción por adición de cianuro de hidrógeno e hidrólisis de las cianhidrinas obtenidas. La alcoholación de los compuestos hidroxílicos conduce a los compuestos alcofílicos $\overline{D} = >CR^4(OAlk)\overline{7}$.

Otro objeto del invento es un procedimiento para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I



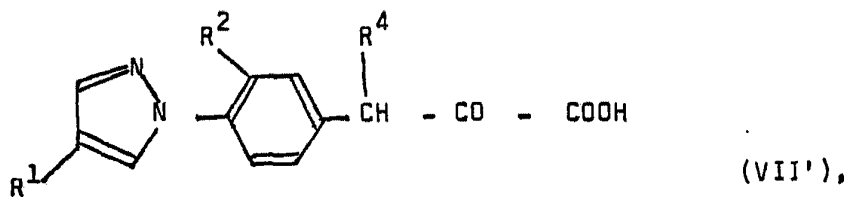
en donde
R¹, R² y R³ son iguales o distintos y significan un átomo de hidrógeno o de halógeno,
R⁴ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol y
A-B significa un enlace simple o doble carbono-carbono, o de las estructuraciones I*, I** y I***, en donde los sustituyentes tienen los significados allí indicados, y de sus

sales, caracterizado porque se descarboila un ácido pirazol-1-il-fenil-2-oxopropiónico de la fórmula general VII



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y $A-B$ tienen los significados
5 allí indicados, o sus sales, y eventualmente a continuación
se deshidrogena un enlace simple $A-B$ y/o se halogena -
y/o alcohola en posición 4 el anillo pirazol, y/o se trans-
forman unos en otros los ácidos obtenidos o sus sales, es
decir en caso deseado un compuesto de la fórmula general I
10 obtenido en forma del ácido libre se transforma en la sal
o un compuesto de la fórmula general I obtenido en forma
de una sal se transforma en el ácido libre o en otra sal.

Compuestos de partida preferidos de la fórmula
VII son ácidos pirazolilfeniloxopropiónicos de la fórmula
15 general VII'



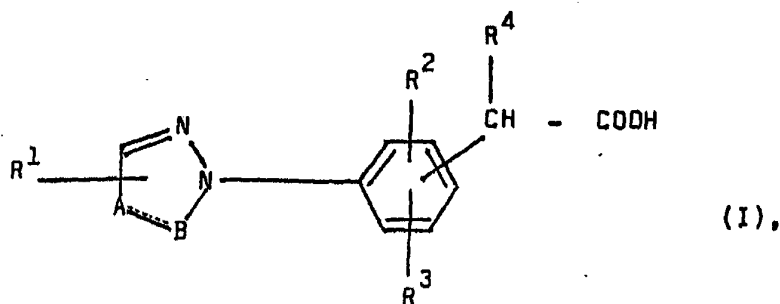
en don R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados arriba indicados, y sus sales.

La descarboxilación de los compuestos VII ó VII' se efectúa de acuerdo con métodos en sí conocidos. Por ejemplo, los compuestos de partida VII ó VII' son calentados en alcoholes, tales como metanol, etanol o agua, o mezclas de agua y alcoholes, en presencia de hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxido de sodio o potasio, preferiblemente a la temperatura de ebullición del disolvente. Derivados de ácidos carboxílicos eventualmente empleados, por ejemplo ésteres o nitrilos, son transformados de antemano o de modo intermedio en los ácidos VII ó VII'. En una forma de realización preferida, la transformación (hidrólisis) y la descarboxilación se llevan a cabo en una sola etapa de procedimiento (reacción sin aislamiento de los productos intermedios).

Los compuestos de partida VII ó VII' son obtenidos, por ejemplo, mediante reacción de los correspondientes pirazol-1-il-benzaldehidos o pirazol-1-il-fenil-alcohol-cetonas, con ésteres o nitrilo de ácido monocloro-acético para formar los correspondientes óxidos de etileno o por su

transposición en presencia de catalizadores de ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, eterato de trifluoruro de boro, cloruro de zinc. Los pirazol-1-il-benzaldehidos o las pirazol-1-il-fenil-alcoholcetonas se obtienen a partir de fluoro- o cloro-benzaldehidos o de fluoro- o cloro-fenilalcoholcetonas, preferiblemente los derivados 4-fluorados o 4-clorados, con la sal sódica de un correspondiente pirazol, por ejemplo pirazolida sódica $\overline{\text{I}}$ = pirazol-1-il-sodio.

Otro objeto del invento es un procedimiento para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I



en donde

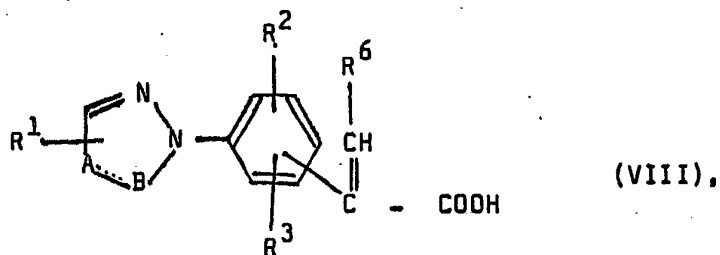
R^1 , R^2 y R^3 son iguales o distintos y significan un átomo de hidrógeno o de halógeno,

R^4 significa un grupo alcoholo y $A-B$ significa un enlace simple o doble carbono-carbono

o de las estructuraciones I^* , I^{**} y I^{***} , en donde R^{4*} , R^{4**}

y R^{4***} significan un grupo alcoholo y los restantes austi

tuyentes tienen los significados allí indicados, y de sus sales, caracterizado porque se hidrogena un ácido alquenilpirazolilfenilacético de la fórmula general VIII

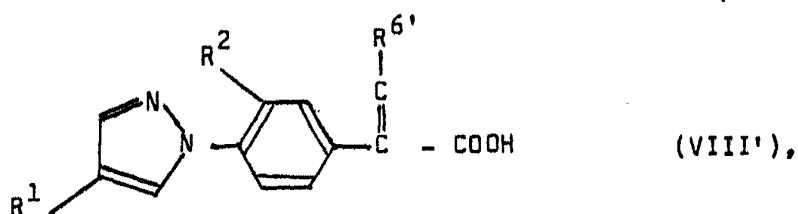


5 en donde R^1 , R^2 , R^3 y $A \cdots B$ tienen los significados allí indicados, y R^6 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol, por ejemplo con 1 a 4 átomos de carbono, o sus sales, y eventualmente a continuación se deshidrogena un enlace simple $A \cdots B$ y/o se halogena en posición 4 el anillo pirazol y/o el ácido obtenido o sus sales se transforman unos en otros, es decir en caso deseado un compuesto de la fórmula general I obtenido en forma del ácido libre se transforma en la sal o en un compuesto de la fórmula I obtenido en forma de una sal se transforma en el ácido libre o en otra sal.

10

15

Compuestos de partida VIII preferidos son ácidos alquenilpirazolilfenilacéticos de la fórmula general VIII'



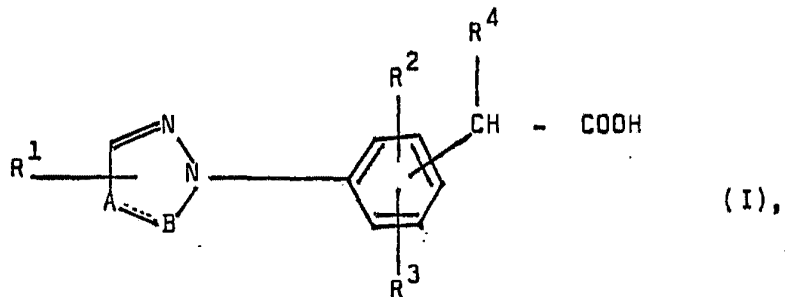
en donde R^1 y R^2 tienen los significados arriba indicados y $R^{6'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y sus sales.

5 La hidrogenación de los compuestos VIII o VIII' se efectúa según métodos conocidos para un experto en la materia, por ejemplo con hidrógeno activado catalíticamente (hasta la absorción de la cantidad en lo esencial equimolar) o de hidrógeno nascente. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula general VIII ó VIII' se hidrogena en presencia de un catalizador de metal noble, tal como platino sobre carbón, en ácido acético glacial o etanol, a la presión normal o a presión moderadamente elevada, o se reduce tal compuesto mediante sodio y un alcohol de bajo peso molecular
10
15 o mediante amalgama de sodio y agua.

Los compuestos de partida VIII ó VIII' son preparados, por ejemplo, mediante reacción de ácidos pirazolilfenilgloxílicos correspondientemente sustituidos o sus sales con bromuros de alcoholmagnesio, preferiblemente bromuro de metilmagnesio o de etilmagnesio, y subsiguiente separación de agua, por ejemplo por calentamiento con ácidos
20

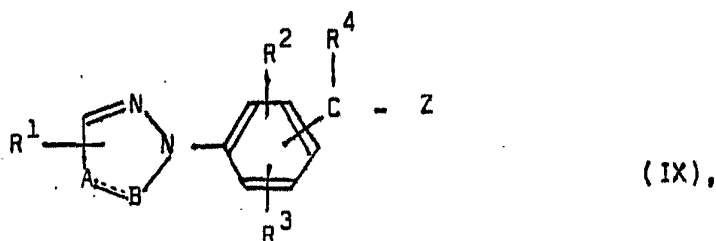
minerales. Estos con preparados alternativamente a partir de las correspondientes pirazol-1-il-fenil-alcohol-cetonas, por ejemplo las pirazol-1-il-acetofenonas o -propiofenonas, mediante reacción por adición de cianuro de hidrógeno, hidrólisis de las cianhidrinas obtenidas para formar los correspondientes ácidos α -hidroxicarboxílicos y subsiguiente separación de agua por calentamiento en ácidos minerales. Compuestos de la fórmula VIII ó VIII', en los cuales R⁶ representa un átomo de hidrógeno, se preparan además a partir de correspondientes ácidos amino-atrójicos mediante diazotación y reducción para formar ácidos hidrazino-atrójicos así como su subsiguiente reacción con una fracción C₃ correspondiente.

Otro objeto del invento es un procedimiento para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I



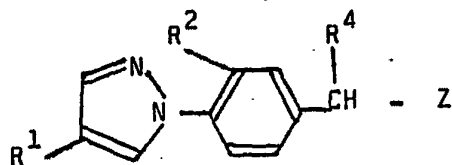
en donde
R¹, R² y R³ son iguales o distintos y significan un átomo de hidrógeno o de hálógeno,
R⁴ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol y

A...B significa un enlace simple o doble carbono-carbono
o
de las estructuraciones I*, I** y I***, en donde los susti-
tuyentes tienen los significados allí indicados, y de sus
sales, caracterizado porque se oxida un derivado pirazol-1-
5 -il-fenilmetílico de la fórmula general IX



en la que R¹, R², R³, R⁴ y A...B tienen los significados
arriba indicados, y Z representa un grupo aldehído o hidro-
10 ximetilo, y eventualmente a continuación se deshidrogena un
enlace simple A...B y/o se halogena y/o alcohola en posi-
ción 4 el anillo pirazol y/o los ácidos obtenidos o sus sa-
les se transforman unos en otros, es decir en caso desea-
do un compuesto de la fórmula general I obtenido en forma
15 del ácido libre se transforma en la sal o un compuesto de
la fórmula general I obtenido en forma de una sal se trans-
forma en el ácido libre o en otra sal.

Compuestos preferidos de la fórmula IX son deri-
vados pirazol-1-il-fenilmetílicos de la fórmula general -
20 IX'



(IX'),

en donde R¹, R², R⁴ y Z tienen los significados arriba indicados.

La oxidación de los compuestos IX ó IX' se efectúa de acuerdo con métodos en sí conocidos. En el caso de realización adecuada de la reacción, la oxidación del grupo Z y la deshidrogenación del enlace simple A.....B se pueden llevar a cabo en una sola etapa. Procedimientos apropiados para la oxidación de grupos Z se describen por ejemplo en Houben-Weyl, volumen 8, páginas 384-416. Así, la reacción se puede llevar a cabo con los más diferentes agentes oxidantes, por ejemplo con oxígeno del aire, preferiblemente con adición de catalizadores tales como Mn, Co, Fe, Ag, V₂O₅; con óxido de plata, preferiblemente junto con óxido de cobre; con H₂O₂, preferiblemente en presencia de álcalis, con perácidos orgánicos, tales como ácido peracético, ácido perbenzoico o ácido perftálico; con permanganato de potasio en solución acuosa o acetónica y/o en medio ácido, neutro o alcalino, eventualmente con adición de sulfato de magnesio; con ácido crómico o CrO₃, preferiblemente en ácido acético glacial, eventualmente con adición de benceno o

ácido sulfúrico; con ácido nitroso; con ácido nítrico al 2-68% eventualmente bajo presión (hasta de 100 atmósferas manométricas); con óxidos de nitrógeno o con álcalis cáusticos y oxígeno en masa fundida; o con hipohalogenitos.

5 La oxidación se lleva a cabo preferiblemente en disolventes inertes tales como agua, ácido acético glacial, dioxano, benceno, acetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida, etanol, metanol, o en mezclas de estos disolventes. Las temperaturas de reacción se encuentran entre -30°C y
10 300°C, convenientemente a la temperatura ambiente.

Los compuestos de partida de la fórmula general IX ó IX' se obtienen de acuerdo con métodos en sí conocidos; por ejemplo, los aldehidos IX ó IX' ($Z = -CHO$) se obtienen por reducción de compuestos de la fórmula general
15 II, en la que F representa un grupo alcóxicarbonilo, con amalgama de sodio, o de compuestos de la fórmula II, en la que F representa un grupo clorocarbonilo, por reducción con hidrógeno en presencia de paladio/sulfato de bario
(Houben-Weyl 7,1, páginas 289-291).

20 Los aldehidos son transformados en los derivados hidroximetílicos IX ó IX' ($Z = -CH_2OH$) por reducción con boratos sódicos. Los derivados hidroximetílicos IX ó IX' son obtenidos alternativamente por reducción directa o catalítica de los compuestos II, en los que F representa un grupo alcóxicarbonilo, por ejemplo por reducción
25 con sodio y etanol o con hidruro-aluminato de litio.

Los siguientes ejemplos explican el invento con

mayor detalle, pero sin limitarlo. Las temperaturas indicadas están dadas en °C. La abreviatura p.f. significa punto de fusión y la abreviatura p.e. significa punto de ebullición.

E j e m p l o s
=====

5 Ejemplo 1

20 g (100 milimoles) de ácido 2-(4-amino-3-cloro-fenil)-propiónico son disueltos en 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y son diazotados con 6,9 g de nitrilo de sodio en 20 ml de agua a -2 hasta -6°C. Se continúa agitando la solución durante una hora más y a continuación se incorpora con agitación en 100 ml de solución 5,5 n, enfriada con hielo y recientemente preparada, de hidrógenosulfato sódico. A continuación se calienta lentamente a 60 hasta 70°C. Después de una hora se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se deja a 70°C durante 12 horas más. Se forma ácido 2-(3-cloro-4-hidrazino-fenil)-propiónico. Luego se añaden 22 g (100 milimoles) de 1,1,3,3-tetraetoxipropano. Después de calentar durante tres horas a 100°C, la mezcla de reacción es enfriada, es alcalinizada con lejía de sosa al 35% y nuevamente calentada durante una hora, para la saponificación del éster etílico de ácido 2-(3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil)-propiónico que se forma junto al ácido. Tras enfriar, las impurezas son extraídas por agitación con benceno, la fase acuosa es acidificada con ácido clorhídrico concentrado, el producto es extraído por agita

tación con éter, la fase etérea es lavada con agua, secada y concentrada en vacío. Se obtienen 24 g (96%) de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico. P.f. 83-85°C.

Análogos, a partir de

- 5 ácido 2-(4-aminofenil)-propiónico,
ácido 4-amino-fenilacético;
ácido 4-amino-3-cloro-fenilacético;
ácido 4-amino-3-bromo-fenilacético;
ácido 4-amino-3,5-dicloro-fenilacético;
- 10 ácido 2-amino-fenilacético;
ácido 2-(4-amino-2,5-diclorofenil)-propiónico;
ácido 4-amino-mandélico (= ácido 4-amino- α -hidroxi-fenilacético);
ácido 3-amino-2,6-dicloro-fenilacético
- 15 por diazotación y reducción se obtienen
ácido 2-(4-hidrazino-fenil)-propiónico;
ácido 4-hidrazino-fenilacético;
ácido 3-cloro-4-hidrazino-fenilacético;
ácido 3-bromo-4-hidrazino-fenilacético;
- 20 ácido 3,5-dicloro-4-hidrazino-fenilacético;
ácido 2-hidrazino-fenilacético;
ácido 2-(2,5-dicloro-4-hidrazino-fenil)-propiónico;
ácido 4-hidrazino-mandélico;
ácido 2,6-dicloro-3-hidrazino-fenilacético,
- 25 y adicionalmente, por reacción con 1,1,3,3-tetraetoxipropeno, se obtienen
ácido 2- $\sqrt{4}$ -(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico (P.f. 137-138°C;
ácido 4-(pirazol-1-il)-fenilacético (p.f. 138-139°C;

ácido 3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenilacético (aceite),
ácido 3-bromo-4-(pirazol-1-il)-fenilacético (p.f. 100-101°C,
ácido 3,5-dicloro-4-(pirazol-1-il)-fenilacético (p.f.196-
198°C;
5 ácido 2-(pirazol-1-il)-fenilacético (p.f. 96-97°C;
ácido 2- $\sqrt{2}$,5-dicloro-4-(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico -
(aceite);
ácido 4-(pirazol-1-il)-mandélico (p.f. 163-165°C).
ácido 2,6-dicloro-3-(pirazol-1-il)-fenilacético (aceite)

10 Ejemplo 2

a) 31 g (92 milimoles) de para-toluenosulfonato de
ácido 4-hidrazinio-fenilacético, 8,2 g (100 milimoles) de
acetato de sodio y 25 ml (104 milimoles) de 1,1,3,3-tetra-
toxipropano y 150 ml de ácido acético glacial son calenta-
15 dos a 100°C durante 2 horas. A continuación, el disolvente
es separado por destilación, el residuo es mezclado con -
NaOH 2 n y la solución alcalina es extraída con benceno. -
La fase acuosa es clarificada con carbón activo, es acidifi-
cada con ácido clorhídrico concentrado enfriando con hielo,
20 el precipitado es filtrado con succión y lavado con agua.
Se obtienen 15,8 g (85%) de ácido 4-(pirazol-1-il)-fenila-
cético. P.f. 138-139°C.

Análogamente, por reacción de para-toluenosulfo-
nato de 2-(4-hidrazinio-fenil)-propiónico, de para-tolueno
25 sulfonato de ácido 2-(3-cloro-4-hidrazinio-fenil)-propiónico
de para-toluenosulfonato de ácido 3-cloro-4-hidrazinio-fe-
nilacético, con 1,1,3,3-tetraetoxipropano o con tetrameto-
xipropano, se obtienen ácido 2- $\sqrt{4}$ -(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -pró

piónico (p.f. 137-138°C), ácido 2-(3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil)-propiónico (p.f. 83-85°C), ácido 3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenilacético (aceite).

b) El compuesto de partida se obtiene del siguiente modo: 16,5 g de ácido 2-(4-amino-fenil)-propiónico (0,1 moles) son disueltos en 60 ml de ácido clorhídrico concentrado y 40 ml de agua, y son diazotados a -4°C con una solución de 6,9 g de nitrito de sodio (0,1 moles) en 30 ml de agua. La mezcla de reacción continúa siendo agitada a 0°C durante 2 horas, luego se incorpora con agitación en una solución de 68 g (0,3 milimoles) de cloruro de estaño divalente a 0-2°C y se deja reposar durante 12 horas. Con 20 g de ácido para-toluenosulfónico se precipita ácido 2-(4-hidrazino-fenil)-propiónico en forma de sal. El precipitado voluminoso es filtrado con succión y secado sobre hidróxido de potasio. Se obtienen 32 g (91%) de para-toluenosulfonato de ácido 2-(4-hidraziniofenil)-propiónico de P.f. 234-235°C.

Análogamente, a partir de ácido 4-amino-fenilacético, de ácido 3-cloro-4-amino-fenilacético o de ácido 2-(3-cloro-4-amino-fenil)-propiónico, por diazotación, reacción con cloruro de estaño divalente y precipitación con ácido para-toluenosulfónico se obtienen para-toluenosulfonato de ácido 4-hidrazinio-fenilacético (p.f. 225-227°C con descomposición); para-toluenosulfonato de ácido 3-cloro-4-hidrazinio-fenilacético (p.f. 201-202°C con descomposición) y para-toluenosulfonato de ácido 2-(3-cloro-4-hidrazinio-fenil)-propiónico (p.f. 188-189°C).

Ejemplo 3

16,6 g (100 milimoles) de ácido 2-hidrazinofenil
acético son agitados a 100°C durante dos horas con 29,3 g
(100 milimoles) de clorhidrato de cloromalonodialdehidodiano
en 400 ml de ácido clorhídrico 6n. A continuación
5 se extrae con cloroformo. La fase clorofórmica se extrae -
seguidamente por agitación con lejía de sosa 2n y luego la
fase acuosa es acidificada con ácido clorhídrico. Se extrae
nuevamente con cloroformo, éste se seca y a continuación
se evapora el disolvente, quedando como residuo en forma -
10 de aceite ácido 2-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético. Por
neutralización con lejía de sosa, concentración y tritura
ción con éter, se obtiene la sal sódica, que es recristali
zada en etanol. P.f. 245-247°C.

Análogamente, a partir de
15 ácido 2-(3-cloro-4-hidrazino-fenil)-propiónico
por reacción con clorhidrato de cloromalonodialdehidodiano
lo, con cloromalonaldehidomonoamilo o cloromalonaldehido,
se obtiene ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fe
nil $\sqrt{7}$ -propiónico (p.f. 102-103°C)
20 o por reacción con dibromhidrato de bromomalonaldehidodia
nilo, con bromomalonaldehidomonoanilo o bromomalonaldehido,
se obtiene ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$
-propiónico (p.f. 116-117°C).

Ejemplo 4

25 13,5 g (38 milimoles) de para-toluenosulfonato
de ácido 2-(4-hidrazinio-fenil)-propiónico, 7,85 g de ace
tato de sodio y 10 g (38 milimoles) de perclorato de 1-dime

tilamino-3-dimetilimonio-2-cloro-propeno se disuelven en -
100 ml de ácido acético glacial, se agita durante una hora
a la temperatura ambiente y a continuación durante 3 horas
más a 100°C. Iras separar por destilación el ácido acético
5 glacial, el residuo es mezclado con 300 ml de cloroformo,
la fase orgánica es lavada con agua, secada, clarificada,
con Tonsil^R y concentrada. Se obtienen 6,6 g (69%) de áci
do 2-√4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil√-propiónico. p.f.152-
153°C.

10 Análogamente, se obtiene ácido 2-√3-cloro-4-(4-
cloro-pirazol-1-il)-fenil√-propiónico por reacción de ph
ra-toluenosulfonato de ácido 2-√3-cloro-4-hidrazinio-fe
nil√-propiónico con perclorato de 1-dimetilamino-3-dimeti
limonio-2-cloropropeno.

15 Análogamente, se obtiene ácido 4-(4-cloro-pira
zol-1-il)-mandélico por reacción de cloruro de ácido 4-hi
drazinio-mandélico con perclorato de 1-dimetilamino-3-dime
tilimonio-2-cloropropeno.

Ejemplo 5

20 25 g (100 milimoles) de ácido 2-√3-cloro-4-(pira
zol-1-il)-fenil√-propiónico son disueltos en 250 ml de clo
roformo. Con intensa agitación se introduce cloro a la tem
peratura ambiente, hasta que comienza a separarse un preci
pitado tras aproximadamente 2 horas. Después de aproximada
25 mente media hora más se termina la introducción de cloro,
determinándose el punto final de la cloración por la desa
parición del producto de partida en el cromatograma de capa

delgada (CHCl_3 /benceno/ácido acético glacial 10/10/1; gel de sílice). La mezcla de reacción es mezclada con 250 ml de cloruro de metileno y el cloro en exceso es eliminado por lavado con solución de hidrógenosulfito de sodio y a continuación con agua. La fase orgánica es secada, concentrada, y el residuo es llevado a cristalización por trituración con tetracloruro de carbono.

Se obtienen 28 g (98%) de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico. P.f. 102-103°C (en CCl_4).

Análogamente, a partir de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico, de ácido 4-(pirazol-1-il)-fenilacético, de ácido 3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenilacético, de ácido 2-(pirazol-1-il)-fenilacético, de ácido 3-bromo-4-(pirazol-1-il)-fenilacético, o de ácido 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico, por reacción con cloro, se obtienen ácido 2- $\sqrt{4}$ -(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico (p.f. 152-153°C), ácido 4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético (p.f. 176-178°C), ácido 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético (p.f. 132-133°C), ácido 2-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético, aceite; sal sódica p.f. 245-247°C; ácido 3-bromo-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético (p.f. 138-139°C), ácido 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico (p.f. 124°C).

25 Ejemplo 6

20,2 g (100 milimoles) de ácido 4-(pirazol-1-il)-fenilacético son disueltos en 400 ml de tetracloruro de -

carbono. Enfriando con hielo se añaden gota a gota 16 g de bromo (200 milimoles) en 400 ml de tetracloruro de carbono. Tras agitar posteriormente durante media hora a la temperatura ambiente se lava con solución de ditionito de sodio, se seca con sulfato de sodio y finalmente se concentra hasta sequedad. Se obtienen 27,5 g (98%) de ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenilacético. P.f. 187°C (en acetonitrilo).

Análogamente, a partir de

10 ácido 2-(3-cloro-4-pirazol-1-il)-fenilpropiónico, de ácido 2-(4-pirazol-1-il)-fenilpropiónico, de ácido 3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenilacético, de ácido 2-(2,5-dicloro-4-(pirazol-1-il)-fenilpropiónico, de ácido 3-bromo-4-(pirazol-1-il)-fenilacético o de ácido 2-(3-bromo-4-(pirazol-1-il)-fenilpropiónico, por reacción con bromo, se obtienen

15 ácido 2-(3-cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenilpropiónico (p.f. 116-117°C), ácido 2-(4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenilpropiónico, ácido 3-cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenilacético (p.f. 160-161°C), ácido 2-(2,5-dicloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenilpropiónico (p.f. 188°C), ácido 3-bromo-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenilacético (p.f. 155-159°C y ácido 2-(3-bromo-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenilpropiónico (p.f. 115-116°C).

Ejemplo 7

25 2,5 g (10 milimoles) de ácido 2-(3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenilpropiónico son disueltos en 30 ml de cloruro de metileno. Con enfriamiento se añade gota a gota --

una solución de 2,01 g (15 milimoles) de cloruro de sulfu
rilo en 10 ml de cloroformo, se calienta gradualmente a la
temperatura ambiente y a continuación se pone en ebullición
a reflujo durante 2 horas más. Se deja enfriar la mezcla
5 de reacción, se separa el disolvente por destilación, el
residuo se mezcla con 50 ml de lejía de sosa 2n y se pone
en ebullición durante algunos minutos. La solución de reac
ción es extraída con éter y acidificada con ácido clorhí
drico. Tras extraer nuevamente con éter, la fase etérea es
10 secada y concentrada por evaporación. Se obtienen 2,6 g
(90%) de ácido 2- $\overline{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil
-propiónico. P.f. 102-103°C.

Análogamente, a partir de ácido 2- $\overline{4}$ -(pirazol-1
-il)-fenil- $\overline{7}$ -propiónico, de ácido 4-(pirazol-1-il)-fenila
15 cético, de ácido 3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenilacético, de
ácido 2-(pirazol-1-il)-fenilacético, de ácido 2- $\overline{3}$ -cloro
-4-(pirazol-1-il)-fenil- $\overline{7}$ -butírico, de ácido 2- $\overline{2,5}$ -diclo
ro-4-(pirazol-1-il)-fenil- $\overline{7}$ -propiónico, por reacción con
cloruro de sulfurilo, se obtienen ácido 2- $\overline{4}$ -(4-cloro-pi
20 razol-1-il)-fenil- $\overline{7}$ -propiónico (p.f. 152-153°C), ácido
4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético (p.f. 176-178°C),
ácido 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético (p.f.
132-133°C), ácido 2-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético
(aceite), ácido 2- $\overline{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil- $\overline{7}$
25 -butírico (p.f. 103-104°C), ácido 2- $\overline{2,5}$ -dicloro-4-(4-clo
ro-pirazol-1-il)-fenil- $\overline{7}$ -propiónico (p.f. 168-169°C).

Ejemplo 8

11,85 g (35 milimoles) de para-toluenosulfonato de ácido 4-hidrazinio-fenilacético y 4,5 g (40 milimoles) de sal sódica del fluoromalonodialdehído son incorporadas con agitación en una mezcla de 140 ml de ácido clorhídrico concentrado y 140 ml de etanol. Después de agitar durante 12 horas a la temperatura ambiente y calentar subsiguientemente durante 30 minutos a 80°C se mezcla con 300 ml adicionales de etanol y 900 ml de benceno. Para la esterificación total del ácido 4-(4-fluoro-pirazol-1-il)-fenilacético formado de modo intermedio, se elimina el agua como azeótropo en el separador de agua. La solución orgánica se extrae por agitación con solución de carbonato de sodio, se separa el disolvente por destilación en vacío y el residuo se cromatografía con cloroformo-acetato de etilo sobre gel de sílice. Se obtienen 5,2 g (52%) de éster etílico de ácido 4-(4-fluoro-pirazol-1-il)-fenilacético cristalino (p.f. 83,5-84-5°C).

Análogamente, con un rendimiento de 65%, se obtiene éster etílico de ácido 3-cloro-4-(4-fluoro-pirazol-1-il)-fenilacético (p.e. 115-118°C/2.10⁻² Torr) por reacción de para-toluenosulfonato de ácido 3-cloro-4-hidrazinio-fenilacético y la sal sódica del fluoromalonodialdehído.

Ejemplo 9

20 g (0,1 moles) de cloruro de ácido 4-hidrazinio-fenilacético y 22 g (0,1 moles) de 1,1,3,3-tetraetoxipropa

no son calentados a reflujo durante 2 horas en 250 ml de etanol, que había sido saturado con cloruro de hidrógeno. Tras separar por destilación el disolvente, el residuo es recogido en benceno, la solución orgánica es lavada con solución 2n de carbonato de sodio y con agua, es secada y con-
5 centrada en vacío, y el residuo es recristalizado en ciclohexano. Se obtienen 16 g (69%) de éster etílico de ácido 4-(pirazol-1-il)-fenilacético de p.f. 49°C.

Análogamente se obtiene éster etílico de ácido
10 4-(pirazol-1-il)-fenilacético, si se parte de cloruro de éster etílico de ácido 4-hidrazinio-fenilacético.

Ejemplo 10

4,4 g (17,7 milimoles) de éster etílico de ácido 4-(4-fluoro-pirazol-1-il)-fenilacético son calentados a --
15 100°C durante 2 horas en 60 ml de lejía de sosa 1 n. Tras enfriar y extraer por agitación con benceno se clarifica con carbón activo y se acidifica con ácido clorhídrico con centrado. Se obtienen 3,7 g (95%) de ácido 4-(4-fluoro-pi-
razol-1-il)-fenilacético. P.f. 165-167°C (en acetonitrilo).

20 Análogamente, se obtienen ácido 3-cloro-4(4-fluoro-pirazol-1-il)-fenilacético (p.f. 110-112,5°C), ácido 4-(pirazol-1-il)-fenil-acético (p.f. 138-139°C) y ácido 4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilglioxílico (p.f. 113-116°C) por saponificación del correspondiente éster etílico.

Ejemplo 11

5 g (17,5 milimoles) de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-clo-
ro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico son disueltos en 17,5 ml

de solución 1 n de bicarbonato de sodio. Con agitación se mezcla esta solución de sal con 11,8 ml (17,5 milimoles) de una solución 1,5 molar de cloruro de calcio. Al calentar sobre baño María resulta un precipitado voluminoso de la sal cálcica, que es recristalizado en agua/etanol (1:1) después de filtrar con succión. P.f. alrededor de 190°C (sinterización a partir de 155°C).

Análogamente, se prepararon la sal cálcica del ácido 3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenilacético (sinterización a partir de 175°C), la sal cálcica del ácido 2,6-dicloro-3-(pirazol-1-il)-fenilacético (sinterización a partir de 200-250°C).

Análogamente, a partir de ácido 2-(3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil)-propiónico y cloruro de cobre divalente se preparó el 2-(3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil)-propionato de cobre divalente (p.f. 230°C).

Ejemplo 12

5 g (17,5 milimoles) de ácido 2-(3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil)-propiónico son disueltos conjuntamente con 2,6 g (17,5 milimoles) de trietanolamina en 30 ml de cloroformo; la solución es extraída por agitación con 20 ml de agua. Tras evaporar el agua, el residuo de recogido con etanol y llevado a cristalización en una cubeta de cristalización. La sal de trietanolamina es recristalizada en acetonitrilo/dietiléter. P.f. 108-111°C.

Análogamente, se prepararon las siguientes sales del ácido 2-(3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil)-prop

piónico : 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de cinconidino (p.f. 144-146°C); 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de L-1-feniletilamonio (p.f. 167-168°C); 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de lisina (p.f. 176-180°C), bis-{2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato} de piperazina (p.f. 96-98°C); 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionato de D-1-feniletilamonio (p.f. 167-168°C).

Ejemplo 13

10 a) 2,3 g (10 milimoles) de éster etílico de ácido 4-(pirazol-1-il)-fenilacético son disueltos en 20 ml de dimetilformamida y mezclados bajo nitrógeno con buen enfriamiento (hielo/sal común) con 240 mg (10 milimoles) de hidru-
15 ro de sodio y son agitados vigorosamente hasta el cese del desprendimiento de hidrógeno. Después de ello se añade gota a gota una solución de 1,5 g de yoduro de dimetilo y 5 ml de dimetilformamida y a continuación se sigue agitando a la -- temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción es vertida sobre agua y extraída con éter, y la solución eté-
20 rea es concentrada. Se obtiene éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico en forma de aceite.

Análogamente, por reacción de éster metílico de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético, de éster etílico de ácido 3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenilacético, de éster etílico de ácido 3-cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenilacético o de éster etílico de ácido 3-bromo-4-(pirazol-1-il)-fenilacético, con yoduro de metilo, se obtiene éster metílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$

-propiónico (p.e. 134-135°C/0,03 Torr); éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico (p.e. 120°C /10⁻² Torr); éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico o éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico (p.e. 130°C/10⁻² Torr).

Análogamente por reacción de éster etílico de ácido 3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenilacético con yoduro de etilo se obtiene éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -bútírico (p.e. 140°C/0,01 Torr).

b) El éster etílico de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico bruto obtenido a partir de (a) es puesto en ebullición durante 3 horas con 50 ml de lejía de sosa 1 n y la solución es extraída con benceno. La fase acuosa es acidificada con ácido clorhídrico y extraída con benceno. Luego la fase orgánica es secada, concentrada y el residuo es recristalizado en benceno/ciclohexano (1:1). Se obtienen 1,7 g (80%) de ácido 2- $\sqrt{4}$ -(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico. P.f. 137-138°C.

20 Ejemplo 14

3,0 g (10 milimoles) de éster metílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico, 1,4 g de hidróxido de potasio, 1,5 ml de agua y 20 ml de etanol se calientan durante 2 horas a ebullición, se separa el alcohol por destilación, se mezcla con agua, se extrae con benceno, se clarifica con carbón activo y se acidifica con ácido clorhídrico 2 n.

Se obtienen 2,7 g (95%) de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\underline{7}$ -propiónico (p.f. 102-103°C).

Análogamente a partir

- de éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil $\underline{7}$ -propiónico,
- 5 de éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\underline{7}$ -propiónico,
- de éster butílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\underline{7}$ -propiónico,
- 10 de éster bencílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\underline{7}$ -propiónico,
- de éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil $\underline{7}$ -butírico,
- de éster etílico de ácido 3-bromo-4-(pirazol-1-il)-fenil-acético,
- 15 da éster etílico de ácido 4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-acético, o
- de éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(pirazol-1-il)-fenil $\underline{7}$ -propiónico,
- 20 por saponificación,
- se obtiene ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil $\underline{7}$ -propiónico (p.f. 83-85°C),
- ácido 2-(3-cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\underline{7}$ -propiónico (p.f. 116-117°C),
- 25 ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\underline{7}$ -propiónico (p.f. 102-103°C),
- ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil $\underline{7}$ -butírico (p.f. 77-79°C),

ácido 3-bromo-4-(pirazol-1-il)-fenil-acético (p.f. 100-101°C),

ácido 4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético (p.f. 176-178°C) y,

5 ácido 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico (aceite viscoso).

Ejemplo 15

2,15 g (8,5 milimoles) de 2-cloro-4-(4-cloro-pi-
razol-1-il)-fenilacetonitrilo y 14 g de ácido sulfúrico al
10 63% son agitados a 105°C durante 6 horas, y la carga es ver-
tida sobre 90 g de hielo. Se agita durante 10 minutos, se -
filtra con succión y se lava con agua. Se obtienen 2,3 g -
(99,5%) de ácido 2-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacé-
tico. P.f. 152,5-153°C.

15 Análogamente, a partir de 3-cloro-4-(4-cloro-pi-
razol-1-il)-fenilacetonitrilo, por saponificación con áci-
do sulfúrico, se obtiene ácido 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-
1-il)-fenilacético (p.f. 132-133°C).

Los compuestos de partida se obtienen del siguien-
20 te modo:

a) A 30 g (155 milimoles) de clorhidrato de 3-cloro-
-para-tolil-hidrazina en 180 ml de metanol y 15,6 ml de áci-
do clorhídrico concentrado se añaden gota a gota a 40°C 41,0
g (186 milimoles) de 1,1,3,3-tetraetoxipropano y se calienta
25 a ebullición durante 1,5 horas. La solución se concentra en
vacío, se disuelve en benceno, se lava con agua y con solu-
ción de bicarbonato de sodio, se seca la solución orgánica
y se concentra hasta sequedad. Se obtienen 26 g (87%) de -

1-(3-cloro-para-tolil)-pirazol da p.f. 61-62°C.

Análogamente, a partir de 2-cloro-para-tolil-hidrazina o de 2-bromo-para-tolilhidrazina y 1,1,3,3-tetraetoxipropano, se obtiene 1-(2-cloro-para-tolil)-pirazol o 1-(2-bromo-para-tolil)-pirazol.

b) A una solución de 19,8 g (103 milimoles) de 1-(3-cloro-para-tolil)-pirazol en 100 ml de cloroformo se añade de gota a gota a 0° una solución enfriada de 8 g (113 milimoles) de cloro en 50 ml de cloroformo y se continúa agitando durante 2 horas más a 3-8°C. La fase orgánica se lava con agua y con solución diluida de ditionito de sodio, se seca y se concentra hasta sequedad. Se obtienen 21,2 g (91%) de 4-cloro-1-(3-cloro-para-tolil)-pirazol. P.f. 69-70°C.

Análogamente se obtiene:

4-bromo-1-(3-cloro-para-tolil)-pirazol a partir de 1-(3-cloro-para-tolil)-pirazol y bromo,
4-cloro-1-(2-cloro-para-tolil)-pirazol a partir de 1-(2-cloro-para-tolil)-pirazol y cloro,
4-bromo-1-(2-bromo-para-tolil)-pirazol a partir de 1-(2-bromo-para-tolil)-pirazol y bromo,
4-bromo-1-(2-cloro-para-tolil)-pirazol a partir de 1-(2-cloro-para-tolil)-pirazol y bromo,
4-cloro-1-(2-bromo-para-tolil)-pirazol a partir de 1-(2-bromo-para-tolil)-pirazol y cloro,

c) 16 g de 4-cloro-1-(3-cloro-para-tolil)-pirazol, 13 g de N-bromosuccinimide, 0,32 g de peróxido de dibenzóilo y 170 ml de tetracloruro de carbono son calentados

a ebullición durante 1,5 horas. La solución enfriada es filtrada y concentrada hasta sequedad. El residuo (20,1 g) es recristalizado en ciclohexano. Se obtienen 14,7 g (68%) de 4-cloro-1-(4-bromometil-3-cloro-fenil)-pirazol. P.f. 77-78°C.

5

Análogamente, a partir de los correspondientes pirazoles, expuestos en b), y de N-bromosuccinimida, se obtiene 4-bromo-1-(4-bromometil-3-cloro-fenil)-pirazol, 4-cloro-1-(4-bromometil-2-cloro-fenil)-pirazol, 4-bromo-1-(4-bromometil-2-bromo-fenil)-pirazol, 4-bromo-1-(4-bromometil-2-cloro-fenil)-pirazol, 4-cloro-1-(4-bromometil-2-bromo-fenil)-pirazol.

10

d) 15 g de 4-cloro-1-(4-bromometil-3-cloro-fenil)-pirazol son añadidos a 2,8 g de cianuro de sodio en 67 ml de dimetilsulfóxido, y se agita a la temperatura ambiente durante 6,5 horas. Se añaden gota a gota 300 ml de agua y se obtienen 12,3 g de 2-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-acetonitrilo, que es cromatografiado con una mezcla de ciclohexano/etanol/acetato de etilo, en presencia de gel de sílice. P.f. 139,5 - 140°C. (Como subproducto se ha formado nitrilo de ácido 1,2-bis- $\sqrt{2}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil- $\sqrt{7}$ -propiónico, a partir del cual, por saponificación con ácido clorhídrico concentrado a la temperatura ambiente, se obtiene la correspondiente amida con p.f.

15

20

25

248-249,5°C).

Análogamente a partir de los (4-bromometil-fenil)-pirazoles correspondientemente sustituidos, expuestos en c),

se obtiene

2-cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil-acetonitrilo,

3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacetnitrilo,

3-bromo-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil-acetonitrilo,

5 3-cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil-acetonitrilo,

3-bromo-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-acetonitrilo.

Ejemplo 16

a) Con buena agitación, bajo nitrógeno a la temperatura ambiente, se añaden gota a gota 86,5 ml (0,5 moles) de éster dietílico de ácido metilmalónico a una suspensión de 12 g (0,5 moles) de hidruro de sodio en 500 ml de dimetilformamida. Después de terminarse el desprendimiento de hidrógeno se añaden gota a gota 113,5 g (0,5 moles) de 1,2,4-tricloro-5-nitrobenceno y se continúa agitando durante 2 horas más a la temperatura ambiente. Se vierte sobre 1 kg de hielo, se extrae cinco veces cada vez con 200 ml de ciclohexano, la fase orgánica se lava con agua, se seca y el disolvente se separa por destilación. Se obtiene éster dietílico de ácido (2,5-dicloro-4-nitro-fenil)-metilmalónico. Este es puesto en ebullición a reflujo durante 5 días en 2 litros de ácido clorhídrico 6 n. A continuación se enfría a la temperatura ambiente, se extrae con cloroformo y la fase orgánica se extrae por agitación con lejía de sosa. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con cloroformo. La fase orgánica es secada y concentrada en vacío. Se obtienen 109 g (82,5%) de ácido 2-(2,5-dicloro-4-nitro-fenil)-propiónico. P.f. 143°C.

b) 23 g (87 milimoles) de ácido 2-(2,5-dicloro-4-nitro-fenil)-propiónico son calentados a 95°C en 100 ml de ácido acético glacial y 30 ml de agua y mezclados en porciones con 14 g (0,25 moles) de polvo de hierro. Tras cesar la reacción exotérmica se calienta a 95°C durante una hora más. Se vierte sobre 500 g de hielo y se extrae dos veces cada vez con 200 ml de éter, la fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra en vacío. Se obtienen 16 g (78,6%) de ácido 2-(4-amino-2,5-dicloro-fenil)-propiónico, P.f. 140-141°C.

Análogamente, a partir de ácido 2-(3-cloro-4-nitrofenil)-propiónico y de ácido 2,6-dicloro-3-nitro-fenil-acético, por reducción con polvo de hierro se obtienen ácido 2-(4-amino-3-cloro-fenil)-propiónico (p.f. 114°C) y ácido 3-amino-2,6-dicloro-fenil-acético (p.f. 172°C).

Ejemplo 17

3,86 g (10 milimoles) de para-toluenosulfonato de ácido 2-(3-cloro-4-hidrazinio-fenil)-propiónico y 100 mg de ácido para-toluenosulfónico son disueltos en 100 ml de etanol absoluto y dejados reposar a la temperatura ambiente durante 12 horas. Se vierte sobre hielo/agua, se extrae con benceno, la fase orgánica se lava con solución de bicarbonato de sodio y con agua, y se concentra en vacío. En el residuo queda éster etílico de ácido 2-(3-cloro-4-hidrazinio-fenil)-propiónico como aceite. Se mezcla con una solución

de cloruro de hidrógeno en etanol y con 2,2 g (10 milimoles) de 1,1,3,3-tetraetoxipropano y se agita durante 6 horas a la temperatura ambiente. A continuación se concentra y el residuo se destila. Se obtiene éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil-7-propiónico. P.e. 120°C/10⁻²Torr.

Ejemplo 18

3,87 g (0,01 moles) de para-toluenosulfonato de ácido 2-(3-cloro-4-hidrazinio-fenil)-propiónico y 0,56 g (0,01 moles) de acrilaldehído son agitados durante 12 horas a la temperatura ambiente en 70 ml de tetrahidrofurano. Se concentra y el residuo se cromatografía con benceno/acetato de etilo (1:1) sobre una columna de gel de sílice. Se obtienen

1,2 g (47,5%) de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(2-pirazolin-1-il)-fenil-7-propiónico. P.f. 94-102°C.

Ejemplo 19

252 mg (1 milimol) de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(2-pirazolin-1-il)-fenil-7-propiónico son calentados a ebullición durante 8 horas con 250 mg de dióxido de manganeso activo y 1 g de tamiz molecular de 4 Å en 10 ml de tolueno. Se filtra, se extrae por agitación con ácido clorhídrico 1 n y luego con lejía de sosa 1 n. El extracto alcalino acuoso se acidifica, se extrae con benceno, la fase orgánica se seca, y se obtiene ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil-propiónico. P.f. 83-85°C.

Ejemplo 20

375 mg (1 milimol) de éster bencílico de ácido 2-

3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil7-propiónico son sometidos a hidrogenólisis en presencia de 50 mg de paladio al 10%/carbón activo a la temperatura ambiente y a la presión atmosférica en una mezcla de 100 ml de acetato de etilo y 10 ml de ácido acético glacial en un aparato de hidrogenación con circulación, hasta la absorción de la cantidad teórica de hidrógeno. Se separa del catalizador por filtración, el filtrado se concentra en vacío y el residuo se disuelve en lejía de sosa 1 n. La solución acuosa se extrae con benceno, se acidifica con ácido clorhídrico 1 n y se extrae nuevamente con benceno. La fase orgánica es secada y concentrada. Se obtienen 230 mg (80,7%) de ácido 2-3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil7-propiónico, P.f. 102-103°C.

15 Ejemplo 21

341 mg (1 milimol) de éster butílico terciario de ácido 2-3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil7-propiónico son calentados a ebullición durante 2 horas con 10 mg de ácido para-toluenosulfónico en tolueno. La solución de reacción se lava con agua, se seca, se concentra, y se obtienen 270 g (94,7%) de ácido 2-3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil7-propiónico. P.f. 102-103°C.

Ejemplo 22

28,51 g (0,1 moles) de ácido 2-3-cloro-4-(4-pirazol-1-il)-fenil7-propiónico son mezclados con 100 ml de cloruro de tionilo y calentados a ebullición durante media hora. La solución se concentra en vacío y se obtiene cloru

ro de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$
-propiónico. Se mezcla con 500 ml de metanol absoluto y -
se calienta de nuevo durante una media hora a ebullición,
se concentra de nuevo, se recoge en benceno, se lava con
5 agua y con solución de bicarbonato de sodio, la solución
orgánica se seca y se destila. Se obtienen 26 g (86,9%) -
de éster metílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-
1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico. P.e. 126-127°C /10⁻² Torr.

Análogamente, a partir de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-
10 cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico, pasando por el clo
ruro de ácido, por reacción con etanol, n-propanol, n-buta
nol, butanol terciario, mentol, alcohol bencílico y borneol
se obtienen

éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)
15 -fenil $\sqrt{7}$ -propiónico (p.e. 134°C/ 3,10⁻² Torr),

éster n-propílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1
-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico (p.e. 132°C/10⁻² Torr),

éster n-butílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1
-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico (p.e. 140°C/10⁻² Torr),

20 éster butílico terciario de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pi
razol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico (p.e. 141°C/10⁻² Torr, p.f.
87-95°C),

éster metílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)
-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico (p.e. 178°C/10⁻² Torr),

25 éster bencílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1
-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico (p.e. 184°C/7.10⁻³ Torr) y

éster borneílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1

-il)-fenil⁷-propiónico (p.e. 187°C/10⁻² Torr).

Ejemplo 23

14,25 g (50 milimoles) de ácido 2-³-cloro-4-(4-
cloro-pirazol-1-il)-fenil⁷-propiónico, 150 ml de etanol y
5 7 g de ácido sulfúrico concentrado son calentados a ebullición durante 10 horas. Se concentra, se vierte sobre hielo/agua, se extrae con éter, la solución orgánica se lava con solución de bicarbonato de sodio, se seca la solución orgánica y se destila. Se obtienen 12,4 g (83%) de éster
10 etílico de ácido 2-³-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil⁷-propiónico. P.e. 134°C/3 . 10⁻² Torr.

Análogamente, a partir
de ácido 3-bromo-4-(pirazol-1-il)-fenilacético,
de ácido 4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético,
15 de ácido 3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenilacético,
de ácido 3-cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenilacético o
de ácido 4-(pirazol-1-il)-mandélico, y etanol, se obtienen
éster etílico de ácido 3-bromo-4-(pirazol-1-il)-fenilacéti
co (p.e. 126°C /10⁻² Torr),
20 éster etílico de ácido 4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacéti
co (p.f. 91-92°C),
éster etílico de ácido 3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenilacé
tico (p.e. 120°C/ 10⁻² Torr),
éster etílico de ácido 3-cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-
25 fenilacético (p.e. 127°C/10⁻² Torr) o
éster etílico de ácido 4-(pirazol-1-il)-mandélico (p.f. 93-
95°C).

Ejemplo 24

2,85 g (10 milimoles) de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico son disueltos en caliente en 10 ml de solución 1n de bicarbonato de sodio, -
5 son extraídos por agitación con éter, la fase acuosa es -
concentrada; el residuo es triturado con cloroformo y re-
cristalizado en cloroformo. Se obtienen 2,8 g (91,2%) de
2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico só-
dico. P.f. 115-128°C.

10 De igual manera, a partir
de ácido 2- $\sqrt{2}$,5-dicloro-4-(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico
o
de ácido 2-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético se obtiene
2- $\sqrt{2}$,5-dicloro-4-(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico sódico
15 (p.f. 132-137°C) o
2-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético sódico (p.f. 245-
247°C).

Ejemplo 25

Se recristalizan 80 g de sal de L-1-feniletilamo-
20 nio de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -pro-
piónico racémico en 1 litro de isopropanol. Se repite este
proceso diez veces hasta que se obtienen 1,8 g de (-)-2- $\sqrt{3}$ -
cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-propionato de L-1-fe-
niletilamonio puro. Para el aislamiento del ácido libre se
25 suspende esta sal en cloroformo y se extrae por agitación
con 10 ml de ácido clorhídrico 1 n, la fase orgánica se lava
con agua, se concentra y se obtiene ácido (-)-2- $\sqrt{3}$ -cloro-

ro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\bar{7}$ -propiónico. P.f. 110-111°C, $\int \alpha_{\bar{D}}^{25} = -31,5^{\circ}$ (c=0,1; CHCl₃).

Análogamente, a partir de la sal de D-1-feniletilamonio del ácido 2- $\bar{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\bar{7}$ -propiónico racémico por recristalización y acidificación, se obtiene ácido (+)-2- $\bar{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\bar{7}$ -propiónico. P.f. 110-111°C, $\int \alpha_{\bar{D}}^{25} = +31,5^{\circ}$ (c=0,1; CHCl₃).

Ejemplo 26

10 2 g (9,06 milimoles) de 3-cloro-4-(pirazol-1-il)-acetofenona, 0,58 g (18 milimoles) de azufre y 0,78 g (9 milimoles) de morfolina se calientan a ebullición durante 6 horas, a continuación se mezclan con 4 ml de etanol y se enfrían. Se separa en forma de aceite 3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil-tioacetomorfolida. Se calienta, se mezcla con 15 4 g de hidróxido de potasio en 14 ml de etanol y se calienta a ebullición durante 6 horas. El etanol se separa por destilación, el residuo se mezcla con agua y se extrae con éter. La fase acuosa se clarifica con carbón activo, se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con benceno. 20 La fase orgánica se seca, se concentra y se obtienen 1,06 g (49,4%) de ácido 3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenilacético en forma de aceite.

25 El compuesto de partida se obtiene del siguiente modo:

680 mg (10 milimoles) de pirazol son disueltos en 10 ml de dimetilformamida y mezclados en frío con 300 mg (12,5 milimoles) de hidruro de sodio. Una vez terminado

el desprendimiento de gases se agregan 1,89 g (10 milimoles) de 3,4-dicloroacetofenona y se calienta durante 12 horas a 100°C. A continuación se enfría, se vierte sobre agua y se extrae seis veces con ciclohexano. Se concentra y el residuo se cromatografía con benceno sobre una columna de gel de sílice. Se obtienen 1,08 mg (49%) de 3-cloro-4-(pirazol-1-il)-acetofenona en forma de aceite.

Ejemplo 27

44,5 g (0,164 moles) de ácido 4-acetamido-3-bromo-fenilacético y 131 ml de ácido clorhídrico 6 n son calentados a 100°C durante 2 horas. La solución resultante de ácido 4-amino-3-bromo-fenilacético se enfría a -60°C en baño de hielo y sal común, y se añade gota a gota una solución de 11,7 g (0,17 moles) de nitrito de sodio en 130 ml de agua a -60°C. Se continúa agitando durante una hora más a la misma temperatura y la solución de la sal de diazonio se vierte lentamente en una solución enfriada a -10°C de 100 g (0,443 moles) de cloruro de estaño divalente hidratado en 100 ml de ácido clorhídrico concentrado, resultando cloruro de ácido 3-bromo-4-hidrazinio-fenilacético. Se diluye con 300 ml de agua y se agregan 36 ml (0,163 moles) de 1,1,3,3-tetraetoxipropano y se agita durante 4 horas a la temperatura ambiente. Luego se alcaliniza con lejía de sosa al 35% y se calienta durante una hora a 100°C, con el fin de hidrolizar el éster etílico de ácido 3-bromo-4-(pirazol-1-il)-fenilacético formado simultáneamente junto con el ácido libre correspondiente. Se separa el etanol por des

tilación, se clarifica con carbón activo, se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae con cloroformo. Se seca la fase orgánica, se concentra en vacío hasta sequedad y el residuo se recristaliza en benceno.

5 Se obtienen 38,5 g (83,5%) de ácido 3-bromo-4-(pirazol-1-il)-fenilacético. P.f. 100-101°C.

Los compuestos de partida se obtienen del siguiente modo:

a) 150 g (0,83 moles) de ácido 4-nitrofenilacético son calentados a 95°C en 1,5 litros de ácido acético glacial. Con intensa agitación se agregan en porciones 160 g (2,86 moles) de polvo de hierro, de modo tal que la temperatura interna no suba por encima de 105°C. Hacia el final de la reacción se aclara la mezcla de reacción. Se añaden gota a gota 200 ml de anhídrido de ácido acético y se continúa agitando a 100°C durante 30 minutos. Se deja enfriar a la temperatura ambiente, se separa de las sales de hierro resultantes por filtración con succión, se concentra hasta la mitad de volumen y se diluye con 1,5 litros de agua. Se extrae tres veces cada vez con un litro de acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y se concentra hasta sequedad, y se obtienen 133 g (83,1%) de ácido 4-acetamido-fenilacético. P.f. 168-170°C.

b) A una suspensión de 100 g (0,52 moles) de ácido 4-acetamido-fenilacético en 1 litro de ácido acético glacial se añaden gota a gota con agitación a la temperatura ambiente 102,2 g (0,64 moles) de bromo, formándose entretan

to una solución. A continuación se calienta durante 12 horas más a 60°C, se enfría a la temperatura ambiente, se diluye con 2 litros de agua y se extrae tres veces con éter. La fase orgánica es lavada con solución de hidrógenosulfuro sódico y con agua, es secada y concentrada hasta sequedad. El residuo es recristalizado en acetoniitrilo. Se obtienen 78 g (55,3%) de ácido 4-acetamido-3-bromofenilacético. P.f. 157-159°C.

Análogamente, a partir de ácido 4-acetamido-fenilacético y uno o dos equivalentes de cloro se obtiene: ácido 4-acetamido-3-cloro-fenilacético (p.f. 157-158°C) o ácido 4-acetamido-3,5-diclorofenilacético (p.f. 209-211°C).
c) 30,5 g (0,112 moles) de ácido 4-acetamido-3-bromofenilacético se calientan en 100 ml de ácido clorhídrico 6n a 100°C, hasta que se forma una solución transparente y a continuación se mantienen durante una hora más a 110°C. Se deja enfriar, se alcaliniza con lejía de sosa y se acidifica con ácido acético glacial. El precipitado floculento resultante es filtrado con succión, lavado con agua y secado. Se obtienen 23,5 g (91,4%) de ácido 4-amino-3-bromofenilacético. P.f. 139-140°C.

Análogamente, a partir de ácido 4-acetamido-3-cloro-fenilacético y de ácido 4-acetamido-3,5-dicloro-fenilacético, por hidrólisis ácida se obtienen ácido 4-amino-3-cloro-fenilacético (p.f. 132°C) y ácido 4-amino-3,5-diclorofenilacético (p.f. 168-170°C).

Ejemplo 28

A una solución de 3,13 g (10 milimoles) de éster
etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil7
-propiónico en 20 ml de dimetilformamida se añaden gota a
5 gota a la temperatura ambiente 15 ml de hidrato de hidrazina. Se continúa agitando durante 2 horas más a la temperatura ambiente, se vierte sobre hielo, se extrae con cloro-
ruro de metileno, se seca la fase orgánica y se concentra. Se obtiene hidrazida de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil7-propiónico.
10

En una solución de 280 mg (1 milimol) de hidrazida de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil7-propiónico en 200 ml de nitrometano seco se introduce cloruro de hidrógeno secado durante 30 minutos a 25 hasta 30°C y durante 15 minutos a 0°C, precipitando el clorhidrato. Luego se introduce cloro seco con enfriamiento a 0 hasta 3°C durante 10 minutos. Se deja reposar durante 1 hora a 0°C, se concentra en vacío y se destila. Se obtiene cloruro de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloropirazol-1-il)-fenil7-propionilo (p.e. 160°C/2.10⁻² Torr).
15
20

De manera análoga, a partir de los correspondientes compuestos de partida, por reacción con hidrato de hidrazina y cloración de las hidrazidas, se obtienen, cloruro de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil7-propionilo,
25 cloruro de 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(pirazol-1-il)-fenil7-propionilo o cloruro de 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-acetilo.

Ejemplo 29

2,65 g (10 milimoles) de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-amino-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico son disueltos en 10 ml de ácido clorhídrico al 25%, la solución es enfriada a
5 -3°C y mezclada con 1,04 g (15 milimoles) de nitrito de sodio (disueltos en 5 ml de agua). La mezcla de reacción, después de 10 minutos, es incorporada con agitación en una solución de 2 g (20 milimoles) de cloruro de cobre monovalente. Luego se calienta a 100°C durante 1 hora, se enfría, se
10 extrae con cloroformo y es purificada por cromatografía en gel de sílice (benceno/ciclohexano/ácido acético glacial - 2:1:1). Se obtiene ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico, p.f. 102-103°C.

Análogamente, a partir del mismo compuesto de partida, con ácido bromhídrico y bromuro de cobre monovalente, se obtiene ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico (p.f. 116-117°C).

El compuesto de partida se obtiene del siguiente modo:

20 22,8 g (59 milimoles) de para-toluenosulfonato de ácido 2-(3-cloro-4-hidrazinio-fenil)-propiónico y 9,8 g (64 milimoles) de nitromalonodialdehído sódico monohidratado son calentados a reflujo durante 30 minutos en 180 ml de etanol al 80%. Luego se concentra, se recoge con bicarbonato de sodio y se extrae con éter. La solución acuosa es acidificada y extraída con éter. Por concentración de la fase
25 etérea, después de recristalización en etanol, se obtiene

ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-nitro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propióni-
co (p.f. 173-173,5°C).

5 g (16,9 milimoles) de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-ni-
tro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico son disueltos en 30 ml.
5 de ácido acético glacial, son calentados a 80°C y mezclados
dos en porciones con 3,8 g de polvo de hierro y luego con
7 ml de agua. Después de una hora se vierte sobre hielo
se extrae luego con éter. La fase etérea es secada, clarifi-
ficada con Tonsil^R y concentrada. Se obtiene ácido 2- $\sqrt{3}$ -clo-
10 ro-4-(4-amino-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico en forma de
aceite $\sqrt{R_f} = 0,25$ (gel de sílice; CHCl₃/etanol 4:1 $\sqrt{7}$).

Ejemplo 30

3 g (10 milimoles) de cloruro de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-
-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónilo son incorporados por
15 agitación en 30 ml de solución acuosa concentrada de amoníaco.
Se continúa agitando durante una media hora más a la
temperatura ambiente, se ajusta a pH 12 con lejía de sosa,
se extrae con éter, la fase etérea se seca y se concentra.
Se obtiene 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -pro-
20 pionamida (p.f. 131-132°C).

Análogamente se obtienen

N-metil-2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiona-
mida,

25 N-etil-2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiona-
mida;

N-n-propil-2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -pro-
pionamida,

N,N-dietil-2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionamida y

N-bencil-2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionamida,

5 por reacción de cloruro de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionilo con metilamina, etilamina, propilamian, dietilamina y bencilamina.

Análogamente, a partir de cloruro de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionilo y metilamina, 10 dietilamina o bencilamina, se obtienen N-metil-2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionamida,

N,N-dietil-2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionamida

15 ó N-bencil-2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionamida.

Ejemplo 31

2,79 g (0,01 moles) de éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico son disueltos en 30 ml de cloruro de metileno y mezclados con 700 mg de 20 cloro (disueltos en 5 ml de cloruro de metileno). Se agita durante 12 horas a la temperatura ambiente, la solución de reacción se lava con solución de carbonato de sodio y con agua, se seca, se concentra y se destila. Se obtiene éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico. 25

Análogamente, por reacción con bromo, se obtiene éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)

-fenil $\bar{7}$ -propiónico.

Ejemplo 32

266 mg (1 milimol) de 2- $\bar{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\bar{7}$ -propionitrilo y 2 ml de ácido clorhídrico al 25% son puestos en ebullición a reflujo durante 6 horas. La carga es alcalinizada con lejía de sosa concentrada, es extraída con éter, clarificada con carbón activo, ajustada a pH 3 con ácido mineral, y nuevamente extraída con éter. El extracto en éter es secado y concentrado. Se obtienen 259 mg (91%) de ácido 2- $\bar{3}$ -cloro-4-(4-cloropirazol-1-il)-fenil $\bar{7}$ -propiónico. P.f. 102-103°C.

Análogamente, a partir de los correspondientes nitrilos se obtienen:

ácido 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético (p.f. 132-133°C),
ácido 2- $\bar{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\bar{7}$ -propiónico (p.f. 116-117°C),
ácido 2- $\bar{3}$ -bromo-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\bar{7}$ -propiónico (p.f. 124°C),
ácido 2- $\bar{3}$ -bromo-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\bar{7}$ -propiónico (p.f. 115-116°C),
ácido 2- $\bar{2}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\bar{7}$ -propiónico.

De manera análoga, a partir de N,N-dimetil-2- $\bar{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\bar{7}$ -propionamida, 2- $\bar{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\bar{7}$ -propionamida o (L)-N-{2- $\bar{3}$ -cloro-4-(4-cloropirazol-1-il)-fenil $\bar{7}$ -

-propionil }-serina, por hidrólisis ácida, se obtiene ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloropirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico - (p.f. 102-103°C)

y a partir de 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-acetamida o N,N-dimetil-3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-acetamida se obtiene ácido 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético (p.f. 132-133°C).

Ejemplo 33

2,7 g (10 milimoles) de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionitrilo son agitados a la temperatura ambiente durante 12 horas en 10 ml de ácido sulfúrico concentrado. La carga es vertida sobre hielo/agua, es ajustada a pH 10 con lejía de sosa y filtrada con succión. Se obtiene 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-propionamida (p.f. 131-132°C).

Análogamente, a partir de los correspondientes nitrilos se obtienen:

3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-acetamida (p.f. 130-133°C),

2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionamida,
3-cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenilacetamida,
3-bromo-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacetamida,
2-cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenilacetamida.

Ejemplo 34

31,3 g (0,1 moles) de éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloropirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico son calentados a 130°C durante 3 horas en un autoclave de vidrio

con 70 ml de amoníaco acuoso concentrado y 30 ml de etanol. Después del enfriamiento se mezcla con 100 ml de agua y con 20 ml de solución saturada de carbonato de sodio. Se extrae con benceno, la fase bencénica se lava con agua, se seca y se evapora el disolvente. Tras recristalización en etanol se obtienen 24,47 g (86%) de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionamida (p.f. 131-132°C).

Análogamente, por reacción de amoníaco acuoso con los correspondientes ésteres etílicos se obtienen:

10 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacetamida (p.f. 130-133°C),

2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionamida,

3-cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenilacetamida.

Análogamente se obtienen

15 N,N-dimetil-2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionamida o

N,N-dimetil-3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacetamida, por reacción de dimetilamina con éster etílico de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico o éster etílico de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético.

20 ter etílico de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético.

Ejemplo 35

1,75 g (7 milimoles) de 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacetonitrilo (disueltos en 2 ml de dietiléter) son añadidos gota a gota bajo nitrógeno a una solución recientemente preparada de 273 mg (7 milimoles) de amida - sódica (a partir de 161 mg de sodio) en 10 ml de amoníaco

líquido. Después de 20 minutos se agregan 10 ml de dietiléter y la solución es calentada a la temperatura ambiente; el amoníaco es separado totalmente por destilación y la solución etérea es mezclada con 99,4 mg (7 milimoles) de yoduro de metilo. La solución etérea es lavada con agua, seca y concentrada. Por destilación del residuo se obtienen 1,17 g (63%) de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionitrilo (p.e. 107-109°C/10⁻² Torr).

Análogamente se obtiene 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionitrilo a partir de 3-cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenilacetnitrilo.

Ejemplo 36

2,84 g (0,01 moles) de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionamida y 1 g (7 milimoles) de oxicluro de fósforo son calentados a 100°C durante una hora. La mezcla de reacción es enfriada, es lavada con solución de carbonato de sodio y con agua, es concentrada y destilada. Se obtienen 1,99 g (75%) de 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionitrilo (p.e. 107-109°C/10⁻² Torr).

De manera análoga se obtiene 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacetnitrilo (p.e. 104°C/10⁻² Torr) a partir de 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacetamida.

Análogamente se obtienen 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionitrilo, 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionitrilo, 2- $\sqrt{3}$ -bromo-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionitrilo, y

2-2-cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil7-propionitrilo,
por reacción de las correspondientes amidas de ácido con -
oxicloruro de fósforo.

Ejemplo 37

5 2,11 g (8,7 milimoles) de éster etílico de ácido
2-(3-cloro-4-hidrazino-fenil)-propiónico y 1,91 g de tetrae
toxipropano son disueltos en 2 ml de etanol absoluto. La so
lución es saturada con ácido clorhídrico gaseoso y se deja
reposar durante media hora. El disolvente es evaporado y el
10 residuo es destilado. Se obtienen 2 g (83%) de éster etíli
co de ácido 2-3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenil7-propiónico
(p.e. 120°C/10⁻² Torr).

Análogamente se obtiene

15 éster etílico de ácido 3-cloro-4-(pirazol-1-il)-fenilacéti
co (p.e. 120°C/10⁻² Torr),

éster etílico de ácido 4-(pirazol-1-il)-fenilacético (p.e.
112°C/10⁻² Torr),

éster etílico de ácido 3-bromo-4-(pirazol-1-il)-fenilacéti
co (p.e. 126°C/10⁻² Torr),

20 éster etílico de ácido 2-4-(pirazol-1-il)-fenil7-propióni
co (p.e. 118°C/10⁻² Torr)

por reacción de

éster etílico de ácido 3-cloro-4-hidrazino-fenilacético,

éster etílico de ácido 4-hidrazino-fenilacético,

25 éster etílico de ácido 3-bromo-4-hidrazino-fenilacético o

éster etílico de ácido 2-(4-hidrazino-fenil)-propiónico -

con tetraetoxipropano.

Ejemplo 38

3,68 g (0,01 moles) de para-toluenosulfonato de ácido 2-(3-cloro-4-hidrazinio-fenil)-propiónico son disueltos en 20 ml de etanol absoluto, que está saturado con cloruro de hidrógeno, y son dejados reposar durante 24 horas a la temperatura ambiente. Tras separar el etanol por destilación, el residuo es recogido con benceno; la solución es lavada con solución de carbonato de sodio, secada y concentrada. Se obtienen 2,11 g (87%) de éster etílico de ácido 2-(3-cloro-4-hidrazino-fenil)-propiónico en forma de aceite, $R_f = 0,37$. El valor R_f fue determinado por cromatografía en capa delgada sobre placas terminadas de gel de sílice F 1500 LS 254 (Schleicher y Schüll) con cloroformo en calidad de agente eluyente.

De manera análoga, a partir de los correspondientes ácidos y de etanol se obtiene: éster etílico de ácido 3-cloro-4-hidrazino-fenilacético, éster etílico de ácido 4-hidrazino-fenilacético, éster etílico de ácido 2-(4-hidrazino-fenil)-propiónico; éster etílico de ácido 3-bromo-4-hidrazino-fenilacético.

Ejemplo 39

340 mg de fósforo rojo y 110 mg de yodo son añadidos a 10 ml de ácido acético glacial. Después de 15 minutos se agregan 2,8 g (0,01 moles) de ácido 4-(4-cloro-pirazol-1-il)-mandélico, se calienta durante 4 horas a reflujo, se enfría, se filtra, se vierte sobre una solución de sulfito de sodio y se extrae con éter. La solución etérea

es secada y concentrada. Se obtiene ácido 4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético (p.f. 176-178°C).

Ejemplo 40

A 2,51 g (10 milimoles) de ácido 4-(4-cloro-pirazol-1-il)-femilglicófilico en 20 ml de 1,2-dimetoxietano se añaden 1,5 g (30 milimoles) de hidrato de hidrazina y después de 15 minutos 1,34 g de hidróxido de potasio. Se calienta durante una hora a 150°C, se vierte sobre hielo/agua, se extrae con dietiléter, la fase acuosa se acidifica, se extrae de nuevo con éster, se concentra la fase etérea y se obtiene ácido 4-(4-cloropirazol-1-il)-fenilacético en forma de aceite.

El compuesto de partida se obtiene del siguiente modo:

2,46 g (10 milimoles) de éster etílico de ácido 4-(pirazol-1-il)-mandélico y 10 ml de cloruro de tionilo son calentados a 40°C durante 10 minutos, y el cloruro de tionilo en exceso es separado por destilación. Se obtiene éster etílico de ácido α -cloro-4-(pirazol-1-il)-fenilacético (aceite).

2,64 g de éster etílico de ácido α -cloro-4-(pirazol-1-il)-fenilacético son disueltos en 50 ml de tetracloruro de carbono y mezclados con 2 ml de agua. Se introduce cloro durante 30 minutos, la mezcla de reacción se lava con solución de carbonato de sodio, se concentra y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/dietiléter 4:1). Se obtiene éster etílico de --

ácido 4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilgloxílico, que es transformado por saponificación análogamente al Ejemplo 10 en ácido 4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilgloxílico.

Ejemplo 41

5 3,83 g (10 milímoles) de éster dietílico de ácido metil- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -malónico, 1,4 g de hidróxido de potasio, 5 ml de agua y 15 ml de n-butanol son calentados a ebullición durante 3 horas con agitación. El disolvente es evaporado, el residuo es disuelto en agua, la solución acuosa es extraída con éter, es acidificada con ácido clorhídrico y el precipitado es separado por filtración. Se obtiene ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico; p.f. 102-103°C.

De manera análoga se obtienen

15 ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico (p.f. 116-117°C) o

 ácido 2- $\sqrt{4}$ -(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico (p.f. 154-155°C) a partir de

 éster dietílico de ácido metil- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -malónico o

20 éster dietílico de ácido metil- $\sqrt{4}$ -(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -malónico por reacción con hidróxido de potasio y -- tratamiento.

El derivado de éster de ácido malónico necesario como compuesto de partida es preparado del siguiente modo:

a) 29,9 g (0,1 moles) de éster etílico de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético y 130 ml de

carbonato de dietilo son calentados a 80°C, mezclados con una solución de etanolato sódico (a partir de 2,4 g de sodio y 100 ml de etanol), y el etanol es separado por destilación. La temperatura del baño es aumentada a 230°C y después de ello se mezcla una vez más con 70 ml de carbonato de dietilo, que a continuación es separado lentamente por destilación. El residuo es neutralizado con ácido acético 2 n enfriado con hielo, y extraído con dietiléter. La fase etérea es lavada con carbonato de sodio, secada y concentrada.

Se obtiene éster dietílico de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-malónico.

Análogamente, a partir de los correspondientes ésteres de ácidos pirazolilfenilacéticos y carbonato de dietilo, se obtienen éster dietílico de ácido 3-cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil-malónico o éster dietílico de ácido 4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil-malónico.

b) 7,38 g (20 milimoles) de éster dietílico de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil-malónico son disueltos en 20 ml de etanol absoluto, mezclados con una solución de etanolato de sodio en etanol (a partir de 470 mg de sodio en 20 ml de etanol), son agitados durante una media hora a 40°C y mezclados con 2,84 g (20 milimoles) de yoduro de metilo. Se pone en ebullición a reflujo durante 4 horas, se mezcla nuevamente con 2,84 g de yoduro de meti

lo, se calienta durante 2 horas más, se concentra y se recoge con dietiléter. La fase etérea es lavada con solución de hidrógenosulfito sódico y con agua, es secada y concentrada. Se obtiene éster dietílico de ácido metil- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -malónico.

Análogamente, a partir de los correspondientes ésteres de ácidos pirazolilfenilmalónicos y yoduro de metilo, se obtienen éster dietílico de ácido metil- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -malónico o éster dietílico de ácido metil- $\sqrt{4}$ -(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -malónico.

Ejemplo 42

852 mg (3 milimoles) de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloropirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico son disueltos en 30 ml de 1,2-dimetoxietano y mezclados con 0,35 g de trietilamina. La solución es enfriada a -10 hasta -15°C, es mezclada con 0,4 g de éster isobutílico de ácido clorofórmico y agitada a aproximadamente -10°C durante 30 minutos. A continuación se añade gota a gota una solución de 0,3 g de (L)-serina en 20 ml de dimetilformamida y 15 ml de agua con adición de 0,35 g de trietilamina, manteniendo una temperatura por debajo de -10°C, a la solución precedente, y se continúa agitando durante 30 minutos, y luego se deja reposar durante la noche a -15°C.

Tras evaporar el disolvente en vacío, el residuo es recogido en cloruro de metileno y extraído dos veces con

HCl 2N, y luego es lavado posteriormente con agua. La fase orgánica es concentrada. Se obtienen 530 mg $\sqrt{48\%}$ de la teoría de (L)-N- {2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloropirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propionil }-serina en forma de residuo vítreo.

5 Ejemplo 43

10.000 tabletas con un contenido de sustancia activa de 50 mg son preparadas a partir de los siguientes componentes:

500 g de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónico.

700 g de fécula de maíz

450 g de lactosa

30 g de ácido silícico amorfo

40 g de laurilsulfato de sodio

15 50 g de polivinilpirrolidona

160 g de pectina

50 g de talco

20 g de estearato de magnesio

2.000 g

20 La sustancia activa, la fécula de maíz, la lactosa, el ácido silícico amorfo y el laurilsulfato de sodio son mezclados y tamizados. Esta mezcla es humedecida con una solución de la polivinilpirrolidona en 320 ml de alcohol y granulada a través de un tamiz con una anchura de mallas
25 de 1,25 mm. El granulado es secado a 40°C y mezclado con pectina, talco y estearato de magnesio. Esta mezcla es com

primida para formar tabletas; cada una de 200 mg, con 8 mm de diámetro.

Ejemplo 44

10.000 cápsulas con un contenido de sustancia activa de 50 mg son preparadas a partir de los siguientes -- componentes:

500 g de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil- $\sqrt{7}$ -propiónico

495 g de celulosa microcristalina

10 5 g de ácido silícico amorfo.

1.000 g

La sustancia activa en forma finamente pulverizada, la celulosa microcristalina, y el ácido silícico amorfo no comprimido son bien mezclados y envasados en cápsulas de gelatina dura de tamaño 4.

Ejemplo 45

Preparación de una carga de 100.000 tabletas.

10.000 kg de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil- $\sqrt{7}$ -propiónico, 4.500 kg de clorhidrato de dextro propoxifeno y 5.300 kg de fécula de patata son rociados en un granulador de capa fluidificada con una solución de 0,500 kg de polivinilpirrolidona (peso molecular medio 25.000) en litros de agua. Tras el secado hasta una humedad relativa de 50-60% se añaden 1.800 kg de carboximetilcelulosa y 0,200 kg de estearato de magnesio, la mezcla es homogeneizada y tamizada. Después de ello se comprime el granulado para --

formar tabletas de 8 mm de diámetro con entalladura para rotura.

Ejemplo 46

Preparación de una carga de 1.000 supositorios.

5 2.393 kg de Suppocire^R BM son calentados a 40
45°C. En la masa fundida se incorporan por agitación 0,106
kg de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$ -pro-
piónico (en forma de sal sódica). La masa para supositorios
es homogeneizada y a continuación es vertida en moldes.

10 Ejemplo 47

Preparación de una carga de 100 kg de gel.

1,50 kg de carbopol^R 934 son suspendidos en 76,50
kg de agua, con elevada frecuencia de rotación del agita-
dor. La mezcla es dejada reposar durante 1 hora, a continua-
15 ción se añaden 1,00 kg de ácido 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol
-1-il)-fenilacético, 0,30 kg de Cremophor^R EL y 20.000 kg
de propilenglicol. La mezcla lentamente y con agitación -
con aproximadamente 0,40 kg de lejía de sosa, hasta que se
alcanza un pH de 8.

20 Ejemplo 48

Preparación de una carga de 100 litros de suspen-
sión.

2,70 kg de Tylose^R C 30 son vertidos con agitación
vigorosa en 90 litros de agua, a continuación se mezclan -
25 1,00 kg de ácido 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil $\sqrt{7}$
-propiónico, 0,11 kg de ciclamato de sodio y 0,08 kg de áci-
do sórbico y se completa a 100 litros con agua. La mezcla

es eliminada a través de un molino de discos de corindón, a continuación es ventilada y luego envasada en fracciones de 5 ml.

Ejemplo 49

5 Preparación de 100 litros de una solución para inyección.

65 litros de agua destilada son calentadas a 80°C con tratamiento con N₂ gaseoso, luego se añaden 4,152 kg de ácido 2-3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil7-propiónico (en forma de sal sódica) y 0,150 kg de prednisolona. Después de disolver totalmente se enfría a la temperatura ambiente, se mezcla con 0,200 kg de disulfito sódico, 0,025 kg de clorhidrato de cisteína y 26,00 kg de 1,2-propilenglicol, se completa hasta 100 litros con agua destilada y se agita hasta la disolución.

Ejemplo 50

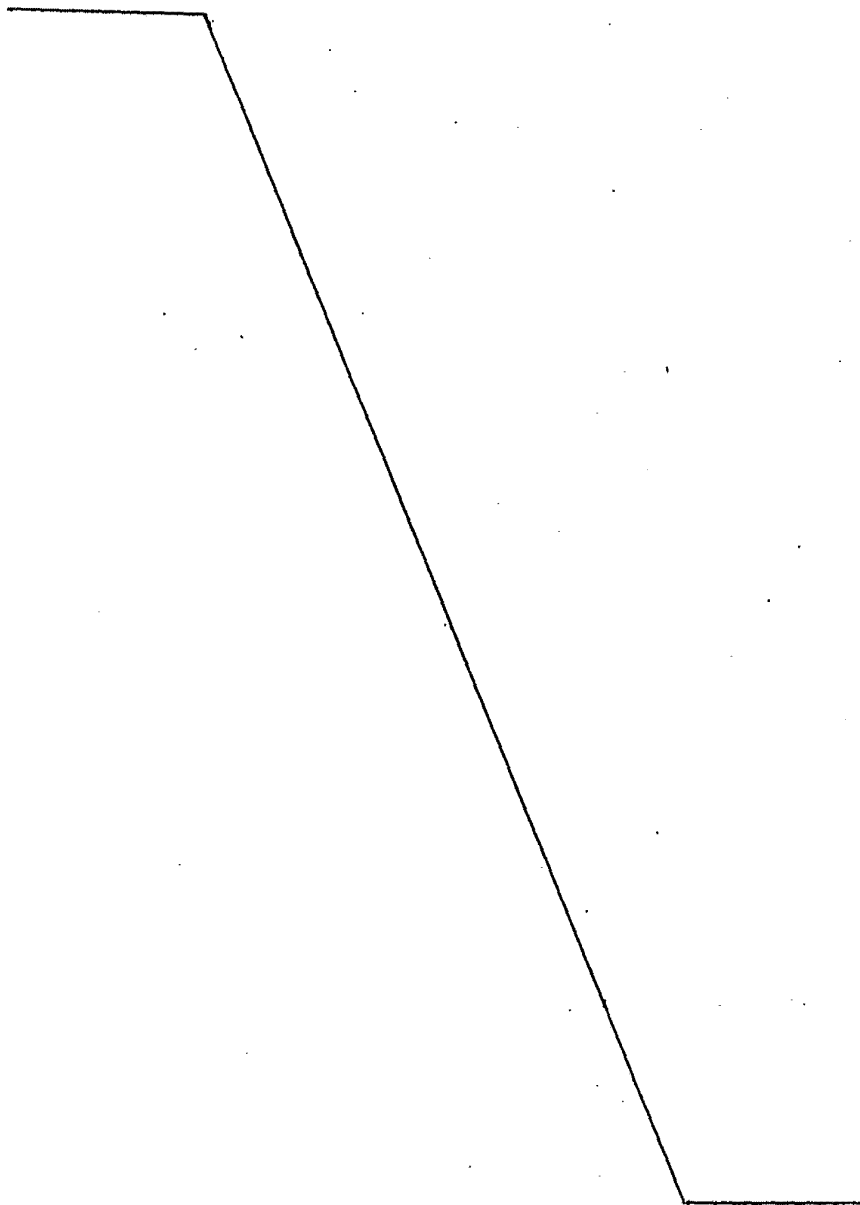
Preparación de 100 litros de una solución para inyección.

Se procede tal como arriba se describe, empleándose 0,08 kg de dexametasona en lugar de 0,150 kg de prednisolona.

Análogamente a los Ejemplos 43 a 50 precedentes se producen los preparados farmacéuticos correspondientes para otros ácidos 4-halógeno-pirazolil-1-il-fenilacéticos o -propiónicos, empleándose en cantidad equivalente, en lugar de los compuestos mencionados

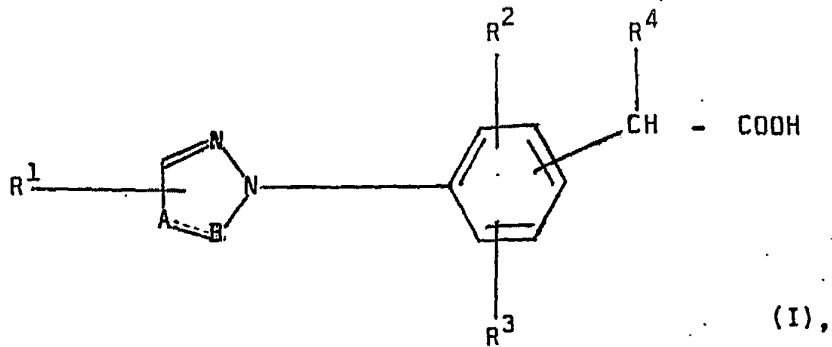
ácido 2-3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil7-propióni

co o ácido 3-cloro-4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenilacético,
en cada caso ácido 2-(4-(4-cloro-pirazol-1-il)-fenil)-propio-
piónico, ácido 2-(4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil)-propio-
nico, ácido 3-cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenilacético
5 o ácido 2-(3-cloro-4-(4-bromo-pirazol-1-il)-fenil)-propio-
nico.



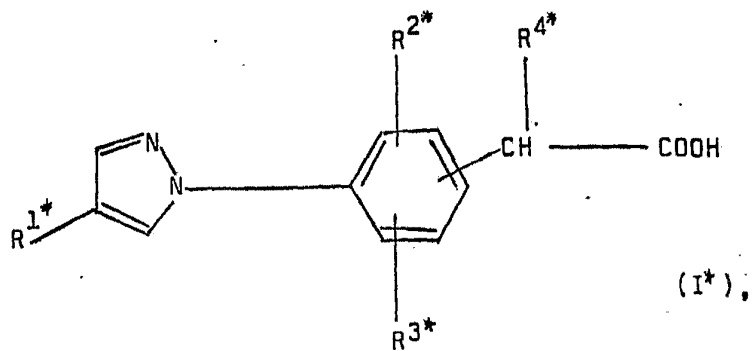
- REIVINDICACIONES -

1.- Procedimiento para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I



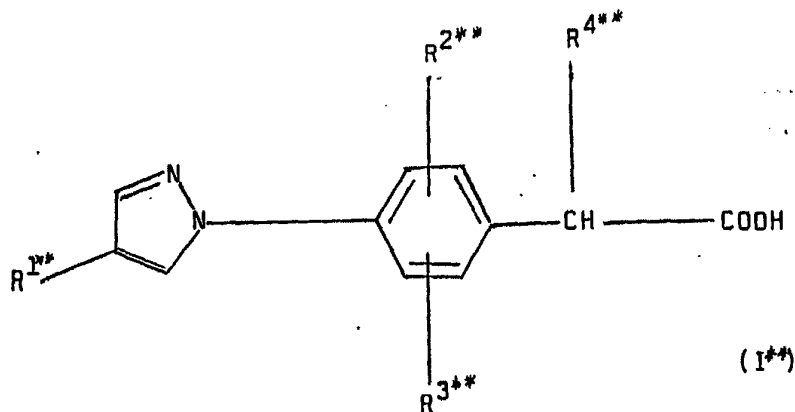
5 en donde R^1, R^2 y R^3 son iguales o distintos y significan un átomo de hidrógeno o de halógeno; R^4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol, $A \dots B$ significa un enlace simple o doble carbono-carbono; o de las estructuras:

10

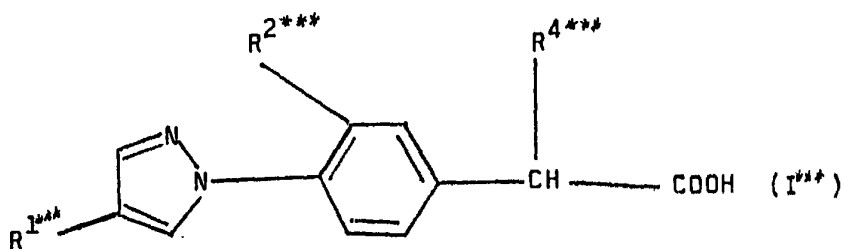


en donde R^{1*}, R^{2*} y R^{3*} son iguales o distintos y representan

tan un átomo de hidrógeno o de halógeno, y R^{4*} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo;



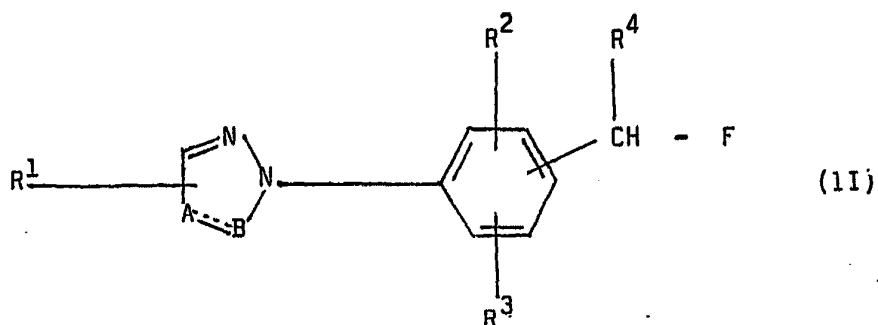
5 en donde por lo menos uno de los sustituyentes R^{1**} , R^{2**} o R^{3**} representa un átomo de halógeno, y los otros sustituyentes tienen los significados arriba mencionados;



10 en donde por lo menos uno de los sustituyentes R^{1***} o R^{2***} significa un átomo de halógeno y el otro sustituyente tiene los significados arriba indicados, y R^{4***} representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo;

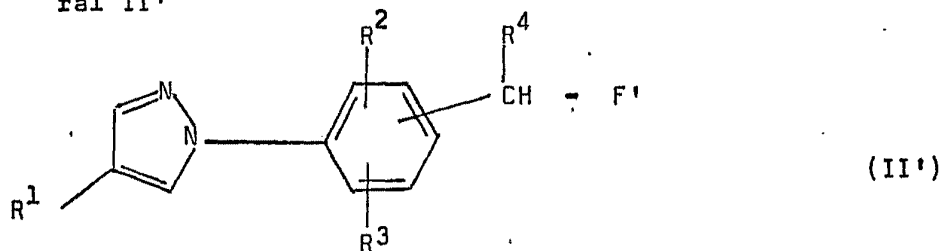
y sus sales con bases orgánicas e inorgánicas, caracteriza

do porque se lioliza un derivado funcional de ácido carbó-
xílico de la fórmula general II



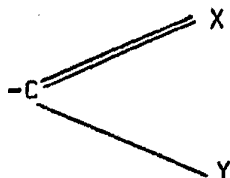
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y $A-B$ tienen los significados arriba
indicados y F significa un derivado funcional de un gru-
5 po de ácido carboxílico, y eventualmente a continuación se
deshidrogenan y/o se halogenan y/o se transforman unos en
otros de modo usual los ácidos obtenidos de la fórmula gene-
ral I o sus sales.

2.- Procedimiento según reivindicaciones anterior-
res, caracterizado porque como derivados funcionales de áci-
10 dos pirazol-1-il-acéticos se utilizan los de la fórmula gene-
ral II'



en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados arriba in-
dicados y F' significa un grupo nitrilo, triclorometilo,

trialcoximetilo o el grupo



X significa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno sustituido, especialmente un grupo imino, alcoholimino o hidroximino; e Y significa un grupo hidroxilo
5 o un radical electrófilo eliminable monovalente, especialmente un grupo amino libre o sustituido, preferiblemente un grupo monoalcoholamino, dialcoholamino o arilamino, un grupo hidroxiamino o hidrazino, un grupo mercapto libre o sustituido, preferiblemente un grupo alcoholmercapto, un grupo
10 hidroxilo sustituido, preferiblemente un grupo alcoxi, un grupo benciloxi o fenoxi eventualmente sustituido, un radical azido, un radical cloro o bromo, no siendo Y un grupo hidroxilo cuando X representa un átomo de oxígeno.

3.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como derivados funcionales de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general II' se emplean aquellos en los que F' representa el grupo -CN o el grupo -C(=X)Y, en donde X significa un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo imino; e Y significa un grupo
15 amino, monoalcoholamino, dialcoholamino, fenilamino, alcoxi, fenalcoxi, fenoxi, alcoholitio, cloro o bromo.
20

4.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como derivados funcionales de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos se emplean nitrilos de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos, amidas, cloruros, bromuros o ésteres de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos.

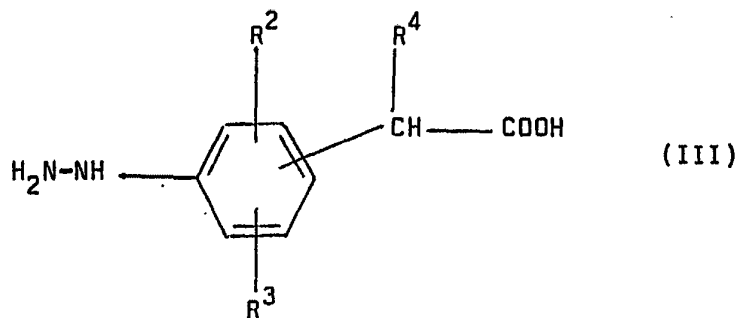
5.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores caracterizado porque la liólisis se realiza como hidrólisis.

6.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como derivados funcionales de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general II se emplean aquellos en los cuales F representa un grupo éster bencílico eventualmente sustituido y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados arriba indicados, y porque la liólisis se realiza como hidrogenólisis.

7.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como derivados funcionales de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general II se emplean aquellos en los que F representa un grupo éster alcohólico terciario y R^1 , R^2 , R^3 y R^4 tienen los significados arriba indicados, y porque la liólisis se realiza como termólisis.

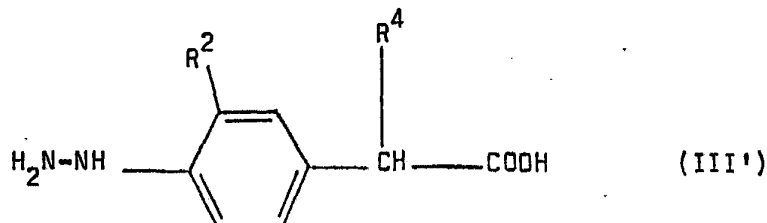
8.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I o de las

estructuraciones I^x, I^{xx}, I^{xxx}, en donde R¹, R², R³, R⁴ y A B o los sustituyentes de las estructuraciones tienen los significados allí indicados, sus sales y sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos, se condensa con una fracción C₃ reactiva, un ácido hidrazinofenilacético libre o protegido, de la fórmula general III



en donde R², R³ y R⁴ tienen los significados arriba indicados; sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos o sus sales, y eventualmente a continuación se deshidrogena, y/o se halogena y/o se lioliza y/o los ácidos de la fórmula general I obtenidos o sus sales se transforman unos en otros de modo usual.

9.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como compuestos de partida de la fórmula general III se emplean ácidos para-hidrazinofenilacéticos libres o protegidos, de la fórmula general III'



en donde R^2 y R^4 tienen los significados arriba indicados; sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos o sus sales.

5 10.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como compuestos de partida III' se emplean aquellos en los que R^2 representa un átomo de halógeno y R^4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

10 11.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como compuestos de partida se emplean aquellos en los que R^2 representa un átomo de cloro.

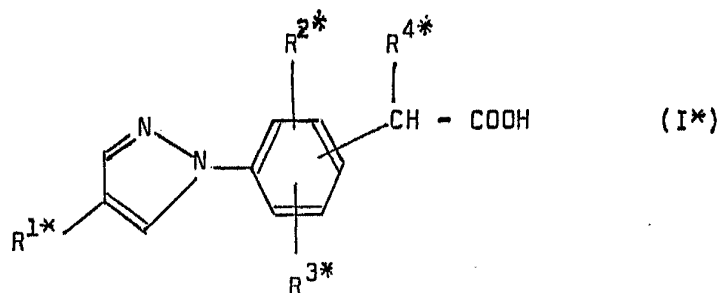
15 12.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como derivados funcionales de ácidos carboxílicos de los compuestos de las fórmulas generales III ó III' se emplean los correspondientes nitrilos, amidas y ésteres.

13.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como compuestos de las fórmulas III ó III' se emplean los correspondientes ácidos.

14.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores

ras, caracterizado porque como fracciones C_3 reactivas se emplean derivados eventualmente sustituidos en α y/o β del acrilaldehído, del malonaldehído, del propionaldehído, del 1,2,3-propanotriol o del propionaldehído.

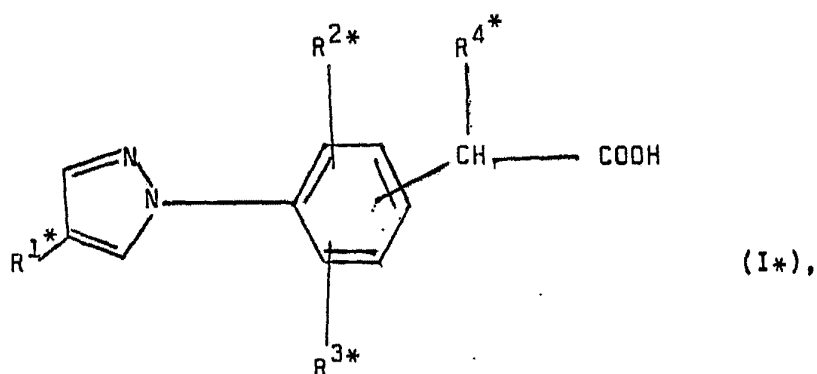
5 15.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I^x



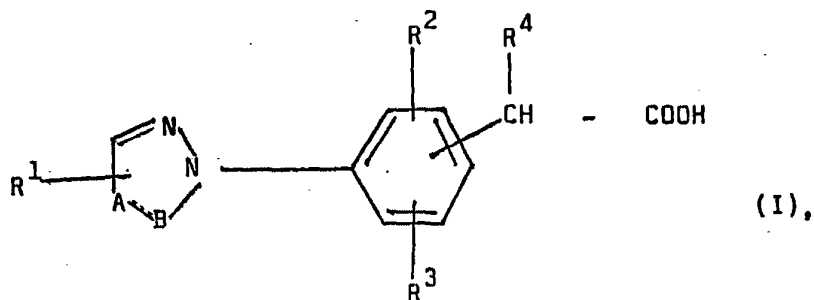
en donde R^{1*} representa un átomo de halógeno y R^{2*} ; R^{3*} y R^{4*} tienen los significados arriba indicados; sus sales
10 y sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos, se halogena un ácido pirazol-1-il-fenilacético de la fórmula general I*, en donde R^{1*} representa un átomo de hidrógeno o un grupo N_2^+ , y R^{2*} , R^{3*} y R^{4*} tienen los significados arriba citados, sus sales o sus derivados funcionales de ácidos
15 carboxílicos, y eventualmente a continuación se lioliza y/o los ácidos obtenidos de la fórmula general I o sus sales se transforman unos en otros.

16.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se somete a cloración o bromación.

17.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la preparación de ácidos pirazolil-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I*

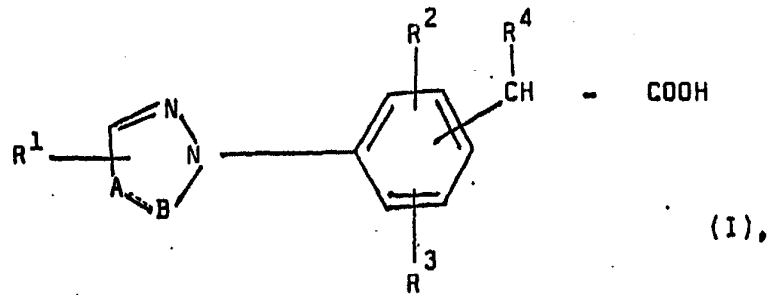


5 en donde R^{1*} , R^{2*} y R^{3*} son iguales o distintos y representan un átomo de hidrógeno o de halógeno, R^{4*} significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol, o de las estructuras I^{**} y I^{***} , en donde los sustituyentes tienen los significados allí indicados, sus derivados funcionales de
10 ácidos carboxílicos y sus sales, se deshidrogena un ácido pirazolil-1-il-fenilacético de la fórmula general I



en donde R^1 significa un átomo de hidrógeno, R^2 y R^3 son iguales o distintos y significan un átomo de hidrógeno o de halógeno, R^4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol y $A \cdots B$ significa un enlace simple carbono-carbono; sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos y sus sales, y eventualmente a continuación se halogena y/o se lioliza y/o los ácidos de la fórmula general I obtenidos o sus sales se transforman unos en otro de modo usual.

18.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I



en donde R^1 , R^2 y R^3 son iguales o distintos y significan un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R^4 significa un grupo alcohol y $A \cdots B$ significa un enlace simple o doble carbono-carbono, o de las estructuraciones I^* , I^{**} y I^{***} , en donde R^{4*} y R^{4**} representan un grupo alcohol y R^{4***} representa un grupo metilo o etilo y los restantes sustituyentes tienen los significados allí indicados, sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos y sus sales, cara

terizado porque se somete a alcoholación un ácido pirazol-1
-il-fenilacético no sustituido en posición α , de la fórmula
general I, en donde R^4 representa un átomo de hidrógeno y -
 R^1, R^2, R^3 y $A \cdots B$ tienen los significados arriba mencio-
5 nados, o de las formas de realización I^*, I^{**} y I^{***} , en -
donde R^{4*}, R^{4**} y R^{4***} representan un átomo de hidrógeno,
y los restantes sustituyentes tienen los significados allí
indicados, sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos,
y sus sales, y eventualmente a continuación se deshidrogena
10 y/o halogena y/o lioliza, y/o las sales obtenidas de la fór-
mula general I o sus sales se transforman una en otra de mo-
do usual.

19.- Procedimiento según reivindicaciones anterior-
res, caracterizado porque la alcoholación se efectúa con -
15 un agente de alcoholación R^4Q , en el que R^4 significa un -
grupo alcoholo con 1 a 5 átomos de carbono y Q significa -
el radical de un ácido fuerte.

20.- Procedimiento según reivindicaciones anterior-
res, caracterizado porque como agente de alcoholación se --
20 emplea un compuesto R^4Q , en el que R^4 significa un grupo -
etilo, especialmente un grupo metilo y Q significa un átomo
de halógeno o un grupo alcoholoxisulfonilo o arilsulfonilo.

21.- Procedimiento según reivindicaciones anterior-
res, caracterizado porque para la preparación de los áci--
25 dos hidrazinofenilacéticos de la fórmula general III o de -
la estructuración III', de sus derivados funcionales y de
sus sales, se transforma en el grupo hidrazino el grupo --
amino de un correspondiente ácido aminofenilacético, sus -

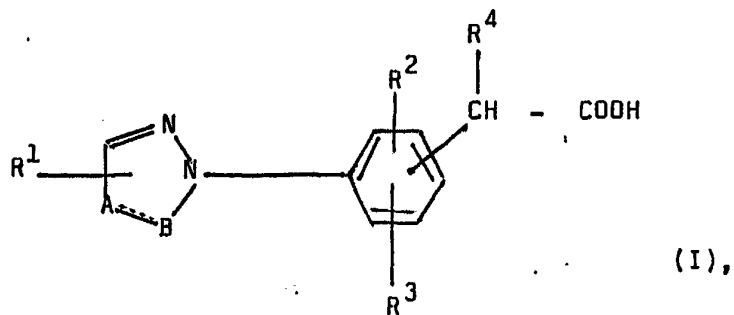
derivados funcionales o sales.

22.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la transformación del grupo amino en el grupo hidrazino se efectúa por diazotación y reducción del compuesto de diazonio formado.

23.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la transformación del grupo amino en el grupo hidrazino se efectúa por nitrosación de un correspondiente compuesto acilamínico y por reducción del compuesto N-nitroso-N-acil-amínico formado.

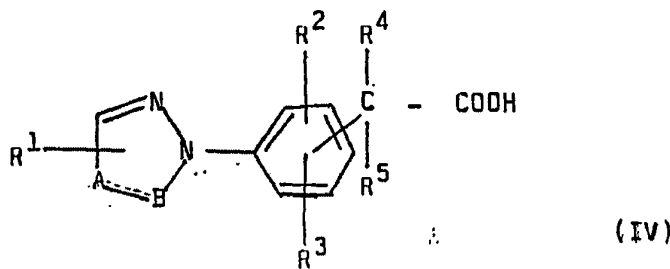
24.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la transformación del grupo amino en el grupo hidrazino se efectúa con ácido hidroxilamino-O-sulfónico.

25.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I



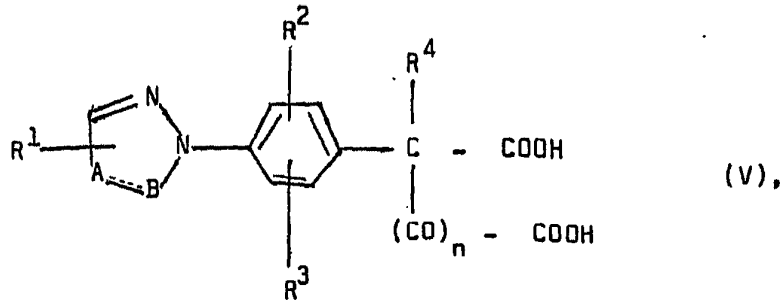
en donde R^1 , R^2 y R^3 son iguales o distintos y significan

un átomo de hidrógeno o de halógeno, R^4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, y $A \cdots B$ significa un enlace simple o doble carbono-carbono, o de las estructuras I*, I** y I***, en donde los sustituyentes tienen los significados allí indicados, sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos y sus sales, un ácido pirazol-1-il, fenilacético de la fórmula general IV



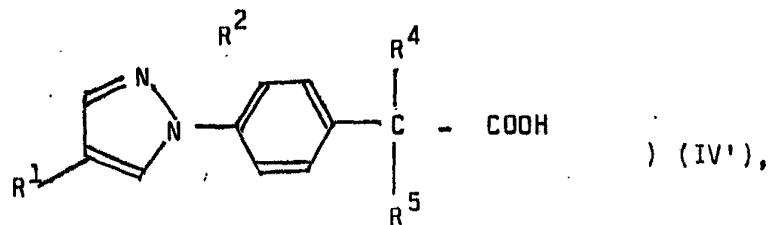
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y $A \cdots B$ tienen los significados -
arriba indicados y R^5 significa un grupo alcoholo, alca-
10 xicarbonilo, ciano o alcoholoxalilo; sus derivados funcio-
nales de ácidos carboxílicos o sus sales, se hace reaccio-
nar con un hidróxido de metal alcalino en medio orgánico,
orgánico-acuoso o acuoso o, cuando R^5 no tienen el signifi-
15 cado de un grupo ciano, también se hace reaccionar con un
alcanolato de metal alcalino en medio anhidro o, cuando R^5
no tiene el significado de un radical alcoholo, también -
se hace reaccionar con un ácido mineral acuoso, a partir -
de la sal de metal alcalino de un ácido dicarboxílico, ob-
20 tenida en primer término eventualmente en el caso de utili

zarse un hidróxido de metal alcalino, se pone en libertad el ácido dicarboxílico V



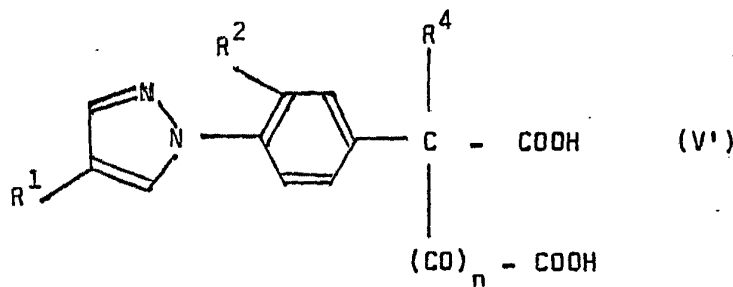
5 en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y $A \cdots B$ tienen los significados arriba indicados y n significa 0 ó 1, y se calienta hasta la separación de la cantidad equimolar de dióxido de carbono y eventualmente de monóxido de carbono, y eventualmente a continuación se deshidrogena un enlace simple $A \cdots B$ y/o se halogena y/o se somete a alcoholación en posición 10 4 el anillo pirazol y/o los ácidos obtenidos de la fórmula general I o sus sales se transforman unos en otros de modo usual.

26.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como compuestos de partida se emplean los de la fórmula general IV'



en donde R^1 , R^2 , R^4 y R^5 tienen los significados arriba indicados, sus ésteres bencílicos o alcohólicos, sus nitrilos o sus sales.

27.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque, como productos intermedios V, los de la fórmula V'

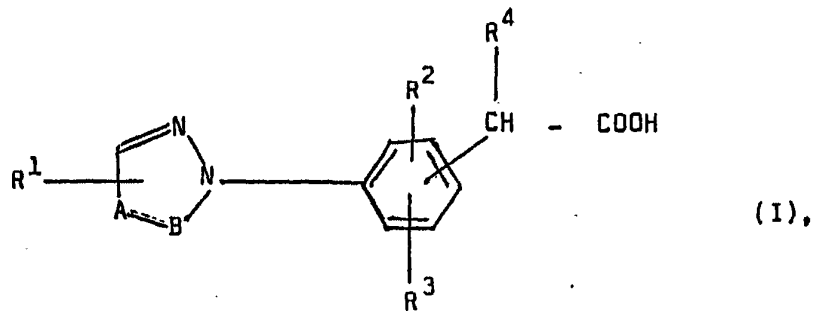


en donde R^1 , R^2 , R^4 y n tienen los significados arriba indicados, se calientan hasta la separación de la cantidad equimolar de dióxido de carbono y eventualmente de monóxido de carbono en ausencia o presencia de un catalizador y de un disolvente o diluyente, y eventualmente a continuación se deshidrogena un enlace simple $A-B$ y/o se somete a alcoholación y/o se halogena en posición 4 el anillo pirazol y/o un ácido carboxílico libre obtenido de la fórmula general I se transforma en una sal.

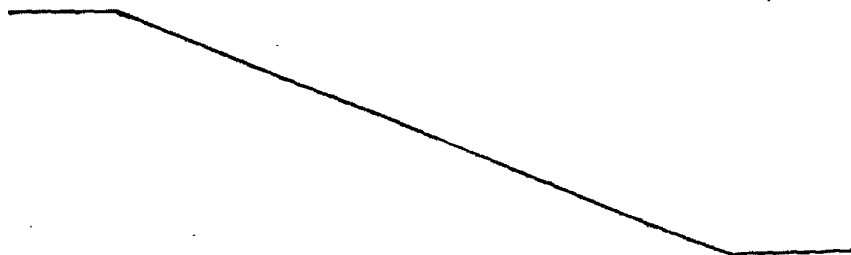
28.- Procedimiento según reivindicaciones ante--

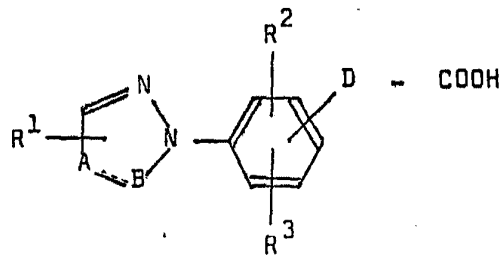
riores, caracterizado porque los productos intermedios V ó V' son aislados en forma de las sales de metales alcalinos de los ácidos libres.

29.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I



en donde R¹, R² y R³ son iguales o distintos y significan un átomo de hidrógeno o de halógeno, R⁴ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol y A-B significa un enlace simple o doble carbono-carbono, o de las estructuras I*, I**, I***, en donde los sustituyentes tienen los significados allí indicados, sus derivados funcionales de ácidos carboxílicos y sus sales, reduce un ácido pirazol-1-il-fenilacético de la fórmula general VI



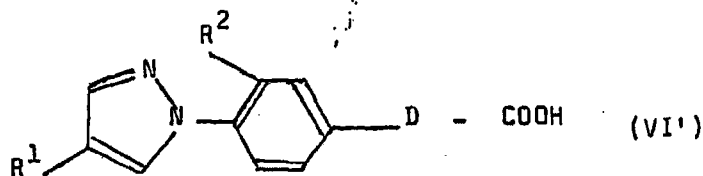


en donde D significa un grupo >C=O , $\text{>C(OH, R}^4\text{)}$, $\text{>C(OAlk, R}^4\text{)}$ y Alk significa un grupo alcoholo y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y $\text{A} \dots \text{B}$ tienen los significados allí mencionados, sus derivados

5 funcionales de ácidos carboxílicos o sus sales, y eventualmente a continuación se deshidrogena un enlace simple $\text{A} \dots \text{B}$ y/o se halogena en posición 4 el anillo pirazol y/o se liga y/o se somete a alcoholación un derivado funcional de ácido carboxílico y/o los ácidos de la fórmula general obtenidos o sus sales se transforman unos en otros de modo

10 usual.

30.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como compuestos de partida se emplean los de la fórmula general VI'

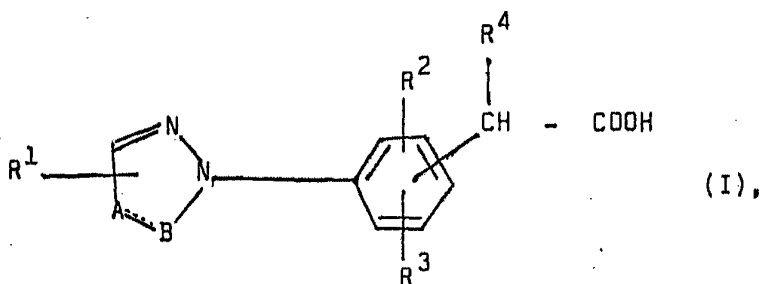


en donde R^1 , R^2 y D tienen los significados arriba indicados, y sus sales.

31.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la reducción de compuestos de la fórmula general VI ó VI', en los cuales D representa un grupo $>C=O$, se realiza por reacción con hidrazina y subsiguiente calentamiento con alcanolatos o hidróxidos de metales alcalinos.

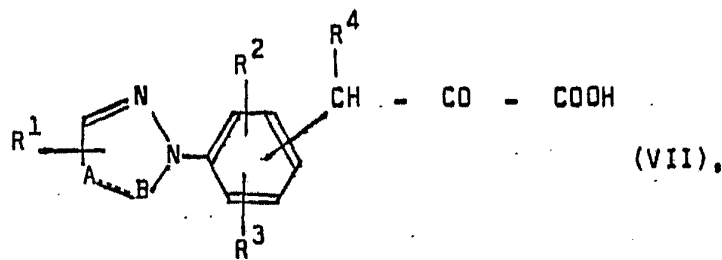
32.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la reducción de compuestos de las fórmulas VI ó VI' en los cuales D representa un grupo $>C(OH, R^4)$, se realiza con yodo y fósforo en ácido acético glacial.

33.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I



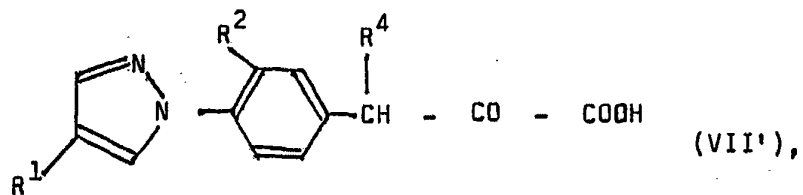
en donde R^1 , R^2 y R^3 son iguales o distintos y significan un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, R^4 significa

un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo y $A \text{---} B$ significa
ca un enlace simple o doble carbono-carbono, o de las es-
tructuraciones I*, I** y I***, en donde los sustituyentes
tienen los significados allí indicados, y sus sales, se
5 descarboxila un ácido pirazol-1-il-fenil-2-oxopropiónico
de la fórmula general VII



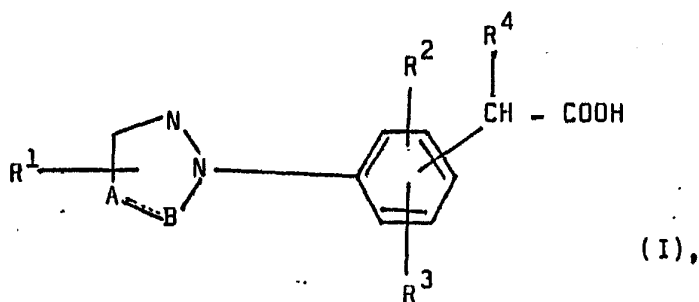
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y $A \text{---} B$ tienen los significados
allí indicados, o sus sales, y eventualmente a continuación
10 se deshidrogena un enlace simple $A \text{---} B$ y/o se halogena -
y/o se alcohola en posición 4 el anillo pirazol y/o los áci-
dos obtenidos o sus sales se transforman unos en otros.

34.- Procedimiento según reivindicaciones anterior-
res, caracterizado porque como compuestos de partida se em-
15 plean los de la fórmula general VII'



en donde R^1 , R^2 y R^4 tienen los significados arriba indicados o sus sales.

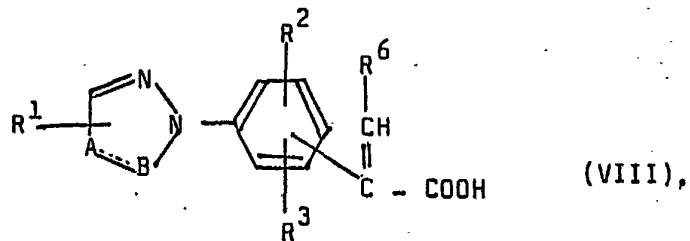
35.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general I



en donde R^1 , R^2 y R^3 son iguales o distintos y significan un átomo de hidrógeno o de halógeno, R^4 significa un grupo alcohol, y $A-B$ significa un enlace simple o doble carbono-carbono o de las estructuraciones I^* , I^{**} y I^{***} , en

donde R^{4*} , R^{4**} y R^{4***} significan un grupo alcoholo allí indicado y los restantes sustituyentes tienen los significados allí indicados, y sus sales, se hidrogena un ácido alquenilpirazolilfenilacético de la fórmula general VIII

5

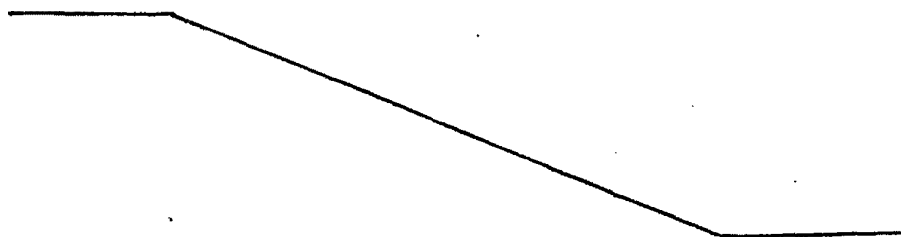


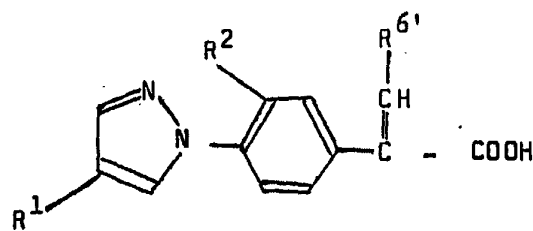
en donde R^1 , R^2 , R^3 y A...B tienen los significados allí indicados y R^6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, por ejemplo con 1 a 4 átomos de carbono, o sus sales, y eventualmente a continuación se deshidrogena un enlace simple A...B y/o se halogena en posición 4 el anillo pirazol y/o el ácido obtenido o sus sales se transforman unos en otros.

10

36.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como compuesto de partida se emplean los de la fórmula general VIII'

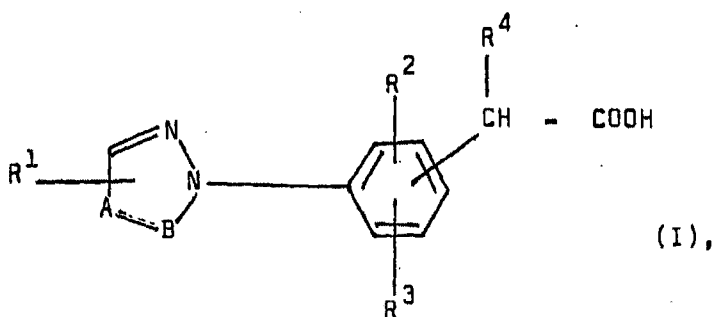
15





en donde R^1 y R^2 tienen los significados allí indicados y $R^{6'}$ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o sus sales.

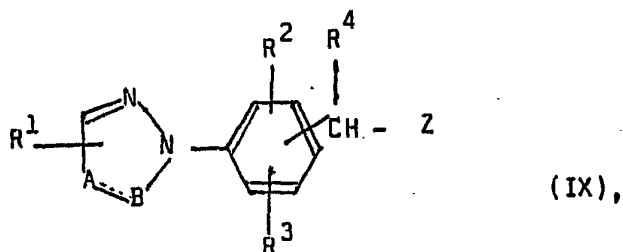
5 37.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque para la preparación de ácidos pirazol-1-il-fenilacéticos de la fórmula general



10 en donde R^1 , R^2 y R^3 son iguales o distintos y significan un átomo de hidrógeno o de halógeno, R^4 significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo, y $A-B$ significa un en

lace simple o doble carbono-carbono o de las estructuraciones I*, I** ó I***, en donde los sustituyentes tienen los significados allí indicados, y sus sales, se oxida un derivado pirazol-1-il-fenilmetílico de la fórmula general IX

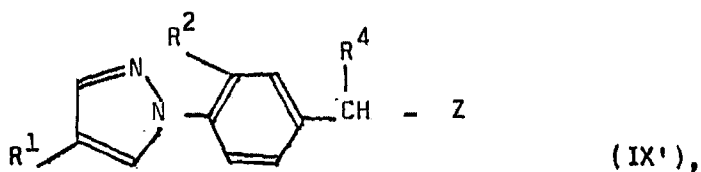
5



en la que R¹, R², R³, R⁴ y A-B tienen los significados arriba indicados y Z representa un grupo aldehido o hidroximetilo, y eventualmente a continuación se deshidrogena un enlace simple A-B y/o se halogena y/o se alcohola en --
 10 posición 4 el anillo pirazol y/o los ácidos obtenidos o --
 sus sales se transforman unos en otros.

38.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores, caracterizado porque como compuestos de partida se emplean los de la fórmula general IX'

15



en donde R^1 , R^2 , R^4 y Z tienen los significados arriba ind
cados.

39.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores
caracterizado porque la oxidación del grupo Z y la deshidro-
5 genación del enlace simple A...B se lleva a cabo en una só
la etapa.

40.- Procedimiento según reivindicaciones anteriores
caracterizado porque, para la preparación de los isómeros -
ópticos de los compuestos de la fórmula general I o de las es-
10 tructuraciones I^* , I^{**} y I^{***} , se desdoblan las mezclas de -
los enantiómeros o los racematos.

41.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDOS P-
RAZOL-1-IL-FENILACETICOS".

Tal como se describe y reivindica en la presente Me-
15 moria Descriptiva que consta de ciento cuarenta hojas escri-
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 OCT. 1977

Fand