

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 821**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 471/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2012 E 12794238 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 2782910**

54 Título: **Proceso para preparar compuestos 1H-pirazol-5-carboxilato N-sustituidos y derivados de los mismos**

30 Prioridad:

21.11.2011 EP 11189973

21.11.2011 US 201161561975 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

07.04.2016

73 Titular/es:

BASF SE (100.0%)

Carl-Bosch-Strasse 38

67056 Ludwigshafen am Rhein, DE

72 Inventor/es:

DOCHNAHL, MAXIMILIAN;

KÖRBER, KARSTEN;

DESHMUKH, PRASHANT;

KAISER, FLORIAN;

RACK, MICHAEL;

FRASSETTO, TIMO y

VEITCH, GEMMA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 565 821 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para preparar compuestos 1H-pirazol -5- carboxilato N-sustituídos y derivados de los mismos

La presente invención se relaciona con un proceso para preparar compuestos 1H-pirazol -5- carboxilato N sustituidos y derivados de los mismos, en particular los compuestos de cloruro de carbonilo correspondientes (cloruros ácidos). También se relaciona con el uso de estos cloruros ácidos para preparar derivados antranilamida que son pesticidas útiles.

Los compuestos 1H-pirazol -5- carboxilato N sustituidos y los cloruros ácidos correspondientes, en particular cloruros 1-piridin-2-il-1H-pirazol -5- carbonilo sustituidos son precursores importantes para derivados antranilamida que llevan un sustituyente 1-piridin-2-il-1H-pirazol -5- il-carbonilo al grupo amino aromático. Dichos compuestos encuentran uso como pesticidas, especialmente como insecticidas, que se describen, por ejemplo, en los documentos WO 01/70671, WO 03/015518, WO 03/015519, WO 03/016284, WO 03/016300, WO 03/024222, WO 06/000336; WO 06/068669, WO 07/043677 y WO 08/130021.

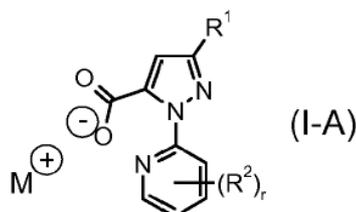
Para la preparación de cloruros 1-piridin-2-il-1H-pirazol -5- carbonilo sustituidos, se ha encontrado que es útil un proceso descrito en los documentos WO 02/070483, WO03/015519, WO 07/043677 y WO 08/130021. Se basa en la desprotonación de un compuesto 1-piridin-2-il-1H-pirazol con n-butil litio o diisopropilamida de litio, seguido por hacer reaccionar las especies litiadas resultantes con dióxido de carbono al ácido carboxílico correspondiente, que posteriormente se clora utilizando un agente de cloración deshidratado tal como cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo para dar el cloruro ácido correspondiente. Las rutas sintéticas similares que requieren la formación del ácido pirazol -5- carboxílico como intermedio se describen por ejemplo en: Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinenii 1975, 3, 392-395; Heterociclos 1985, 23, 943-951; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2005, 15, 4898-4906; WO 06/000336; WO 06/068669; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17, 6274-6279; Bioorganic & Medicinal Chemistry 2008, 16, 3163-3170; organic Reactions 1979, 26; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2008, 18, 4438-4441 y documento WO 08/011131.

Sin embargo, estos procedimientos de la técnica anterior sufren de varias limitaciones que las hacen fuertemente adecuadas para producción a escala industrial. Por ejemplo, la aplicación de bases organolitio altamente reactivas, tal como butillitio, fenillitio o diisopropilamida de litio, para la desprotonación de pirazoles representa una etapa potencialmente perjudicial en la síntesis, en particular si se realiza a gran escala. Más aún, estas bases de organolitio son muy costosas y requieren temperaturas de muy baja reacción, que por sí mismas ya resulta en costes de energía excesivos. Adicionalmente, una conversión de los compuestos 1-piridin-2-il-1H-pirazol al cloruro de ácido pirazol -5- carboxílico correspondiente en menos de las cuatro etapas requeridas por los procedimientos conocidos, sería altamente deseable, cuando cada etapa sintética consume energía y tiempo y conduce a una pérdida de material.

Es un objeto de la presente invención proporcionar procesos para preparar los compuestos 1H-pirazol -5- carboxilato N sustituido y cloruro de 1H-pirazol -5- carbonilo N sustituido y para preparar pirazolcarboxamidas de antranilamidas derivadas de estos. Estos procesos deben ser simples de realizar, requieren 4 o 3 o menos etapas y son adecuados para producción a escala industrial. Estos deben ser adicionalmente económicos y seguros y se basan en reacciones selectivas.

El objeto se logra mediante los procesos descritos en detalle adelante.

Un primer aspecto de la presente invención se relaciona con un proceso para preparar un compuesto 1H-pirazol -5- carboxilato N sustituido de la fórmula (I-A)



en el que

R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, -SF₅, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, CBrF₂, cicloalquilo C₃-C₈, fluorocicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, fluoroalquenilo C₂-C₆, en donde los seis últimos radicales mencionados se

5 pueden sustituir por uno o más radicales R^a ; $-\text{Si}(\text{R}^f)_2\text{R}^g$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{R}^c)\text{R}^d$, $-\text{N}(\text{R}^{c1})\text{R}^{d1}$, fenilo que se puede sustituir por 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^e , y un anillo heterocíclico aromático, saturado o parcialmente insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, S, NO, SO y SO_2 , como miembros del anillo, en donde el anillo heterocíclico se puede sustituir por uno o más radicales R^e ;

10 cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, SF_5 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, fluorocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, fluoroalquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, en donde los seis últimos radicales mencionados se pueden sustituir por uno o más radicales R^a ; $-\text{Si}(\text{R}^f)_2\text{R}^g$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{R}^c)\text{R}^d$, $-\text{N}(\text{R}^{c1})\text{R}^{d1}$, fenilo que se puede sustituir por 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^e , y un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, S, NO, SO y SO_2 , como miembros del anillo, en donde el anillo heterocíclico se puede sustituir por uno o más radicales R^e ;

15 R^a se selecciona del grupo que consiste SF_5 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, fluorocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, fluoroalquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, $-\text{Si}(\text{R}^f)_2\text{R}^g$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^b$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{N}(\text{R}^c)\text{R}^d$, $-\text{N}(\text{R}^{c1})\text{R}^{d1}$, fenilo que se puede sustituir por 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^e , y un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, S, NO, SO y SO_2 , como miembros del anillo, en donde el anillo heterocíclico se puede sustituir por uno o más radicales R^e ;

o dos radicales germinalmente unidos R^a juntos forman un grupo seleccionado de $=\text{CR}^h\text{R}^i$, $=\text{NR}^{c1}$, $=\text{NOR}^b$ y $=\text{NNR}^{c1}$;

20 o dos radicales R^a , juntos con el átomo de carbonos al que se unen, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, S, NO, SO y SO_2 , como miembros del anillo;

en donde, en el caso de más de un R^a , R^a pueden ser idénticos o diferentes;

25 R^b se selecciona del grupo que consiste de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, fluoroalquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, fluorocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, en donde los seis últimos radicales mencionados pueden llevar opcionalmente 1 o 2 radicales seleccionados de alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfínilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilsulfínilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{Si}(\text{R}^f)_2\text{R}^g$, fenilo, bencilo, piridilo y fenoxi, en donde los cuatro últimos radicales mencionados pueden ser no sustituidos, parcial o completamente halogenados y/o pueden llevar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ y fluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

30 en donde, en el caso de más de un R^b , R^b pueden ser idénticos o diferentes;

35 R^c , R^d , independientemente uno del otro e independientemente de cada ocurrencia, se seleccionan del grupo que consiste de ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, fluoroalquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, fluorocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, en donde los seis últimos radicales mencionados pueden llevar opcionalmente 1 o 2 radicales seleccionados de alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfínilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sulfonilo, $-\text{Si}(\text{R}^f)_2\text{R}^g$, fenilo, bencilo, piridilo y fenoxi, en donde los cuatro últimos radicales mencionados pueden ser no sustituidos, parcial o completamente halogenados y/o pueden llevar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ y fluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

40 o R^c y R^d , juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros que pueden contener 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S como miembros del anillo, en donde el anillo heterocíclico pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$ y fluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^{c1} es hidrógeno o tiene uno de los significados dados para R^c ;

R^{d1} es hidrógeno o tiene uno de los significados dados para R^d ;

45 R^e se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, fluoroalquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, fluorocicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, en donde los seis últimos radicales mencionados pueden llevar opcionalmente 1 o 2 radicales seleccionados de alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$; alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquiltio $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfínilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilsulfínilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilsulfonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{Si}(\text{R}^f)_2\text{R}^g$, fenilo, bencilo, piridilo y fenoxi, en donde los cuatro últimos radicales mencionados pueden ser no sustituidos, parcial o completamente halogenados y/o pueden llevar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ y fluoroalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

en donde, en el caso de más de un R^e , R^e pueden ser idénticos o diferentes; R^f , R^g son independientemente uno del otro e independientemente de cada ocurrencia, seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_4 - alquilo C_1-C_4 , fenilo y bencilo;

5 R^h , R^i , independientemente uno del otro e independientemente de cada ocurrencia, se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, SF_5 , alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , fluoroalqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , fluorocicloalquilo C_3-C_8 , en donde los seis últimos radicales mencionados pueden llevar opcionalmente 1 o 2 radicales seleccionados de alquilo C_1-C_4 y fluoroalquilo C_1-C_4 ; alcoxi C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , fluoroalquiltio C_1-C_6 , alquilsulfino C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-Si(R^j)_2R^g$, fenilo, bencilo, piridilo y fenoxi, en donde los cuatro últimos radicales mencionados pueden ser no sustituidos, parcial o completamente
10 halogenados y/o pueden llevar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , (alcoxi C_1-C_6)carbonilo, (alquilo C_1-C_6)amino y di-(alquilo C_1-C_6)amino;

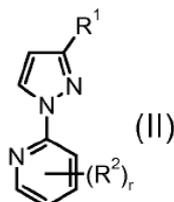
m es 1 o 2, en donde, en el caso de varias ocurrencias, m puede ser idéntico o diferente;

n es 0, 1 o 2; en donde, en el caso de varias ocurrencias, n puede ser idéntico o diferente;

15 r es 0, 1, 2, 3 o 4;

M^+ es un catión o equivalente de catión que compensan la carga del carboxilato; que comprende las etapas de

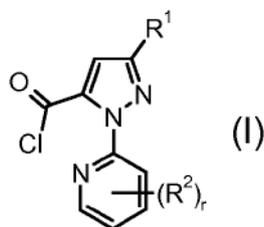
i) desprotonar un compuesto de la fórmula (II)



20 en el que las variables R^1 , R^2 y r son cada una como se definió anteriormente, con una base orgánica de magnesio que tiene un magnesio unido a carbono; y

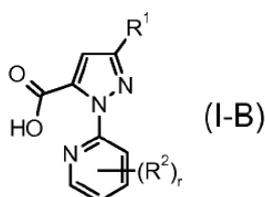
ii) someter el producto obtenido en la etapa (i) a una carboxilación al hacer reaccionarlo con dióxido de carbono o un equivalente de dióxido de carbono, para obtener un compuesto de la fórmula (I-A).

25 Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con un proceso para preparar un compuesto 1H-pirazol - 5- carboxilato N sustituido de la fórmula (I-A) como se describe aquí, en donde el compuesto carboxilato de la fórmula I-A se convierte adicionalmente en una etapa (ii-a) al compuesto de cloruro de carbonilo correspondiente de la fórmula (I):

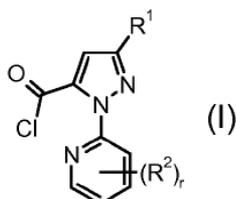


en el que las variables R^1 , R^2 y r son cada uno como se define aquí.

30 Un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con un proceso para preparar un compuesto 1H-pirazol - 5- carboxilato N sustituido de la fórmula (I-A) como se describe aquí, en donde el compuesto carboxilato de la fórmula I-A se convierte adicionalmente en una etapa (ii-b) al compuesto ácido correspondiente (I-B):



en el que las variables R^1 , R^2 y r son cada una como se define aquí, y en donde el compuesto de ácido (I-B) se convierte opcionalmente adicionalmente en una etapa (ii-c) al compuesto de cloruro de carbonilo correspondiente (I):

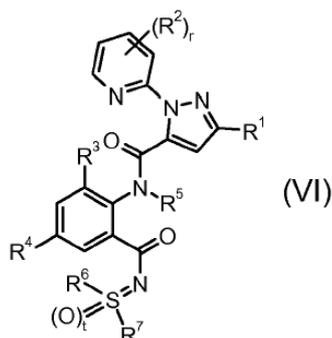


5 en el que las variables R^1 , R^2 y r son cada uno como se define aquí.

Los procesos precedentes de la invención se asocian con una serie de ventajas ya que superan los resultados mencionados anteriormente de los procesos de la técnica anterior. Por ejemplo, el proceso de acuerdo con la invención permite la preparación de compuestos 1H-pirazol-5-carboxilato N sustituidos de la fórmula (I-A) de hecho en una etapa de proceso, debido a que el intermedio desprotonado obtenido después de la etapa de reacción i) se convierte in-situ sin previa elaboración o purificación en el producto de la fórmula (I-A). Los procesos de la invención adicionalmente permiten la preparación de los compuestos de cloruro de 1H-pirazol-5-carbonilo N sustituidos de la fórmula (I) por medio de intermedios útiles de la fórmula I-A respectivamente I-A e IB. El intermedio de la fórmula I-A se puede aislar o se puede convertir adicionalmente directamente a un compuesto de la fórmula I o a un compuesto de la fórmula I-B, con o sin previa elaboración o purificación. El intermedio de la fórmula I-B se puede convertir a un compuesto de la fórmula I con o sin previa elaboración o purificación. Si los procesos son sin etapas de elaboración o purificación, la preparación de compuestos de cloruro de carbonilo de la fórmula (I) se hace de hecho en una etapa de proceso. Esto evita pérdidas durante elaboración o purificación, y esto también ahorra tiempo, recursos y/o energía. También, después de la terminación de la conversión de cloruro ácido se puede aislar fácilmente y se purifica mediante medios de un protocolo simple que incluye cristalización y evaporación de solvente para retirar subproductos indeseados. Adicionalmente, la etapa de desprotonación se lleva a cabo con un reactivo Grignard económico, que permite conversiones selectivas y de alto rendimiento a temperaturas moderadas que se pueden llevar a cabo en forma segura y suave a una escala industrial.

Las ventajas de los procesos de la presente invención son aquellos procesos que pueden correr a temperaturas moderadas y con reactivos seguros y económicos, que es favorable en vista de costes y aspectos de seguridad. Los rendimientos son de manera general altos, y que estos son solo pocos subproductos, que ahorra tiempo, recursos y energía. Debido a estas propiedades, los procesos son por lo tanto adecuados para una escala industrial, que es una ventaja adicional.

Un aspecto adicional de la invención se relaciona con un proceso para preparar un compuesto sulfimina de la fórmula (VI)



30

en el que

R¹, R² y r son cada uno como se define aquí y en las reivindicaciones;

5 R³ y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, azido, nitro, -SCN, SF₅, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆, en donde los últimos ocho radicales mencionados se pueden sustituir por uno o más radicales R^a, -Si(R^f)₂R^g, -OR^{b1}, -OS(O)_nR^{b1}, SR^{b1}, -S(O)_mR^{b1}, -S(O)_nN(R^{c1})R^{d1}, -N(R^{c1})R^{d1}, -N(R^{c1})C(=O)R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^{b1}, -C(=S)R^a, -C(=S)OR^{b1}, -C(=NR^{c1})R^a, -C(=O)N(R^{c1})R^{d1}, -C(=S)N(R^{c1})R^{d1}, fenilo que se puede sustituir por 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^e, y un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, S, NO, SO y SO₂, como miembros del anillo, en donde el anillo heterocíclico se puede sustituir por uno o más radicales R^e;

15 R⁵ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno; ciano; alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₁₀, haloalquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, haloalquinilo C₂-C₁₀, en donde los últimos ocho radicales se pueden sustituir opcionalmente por uno o más radicales R^a; -N(R^{c1})R^{d1}; -Si(R^f)₂R^g; -OR^{b1}; -SR^{b1}; -S(O)_mR^{b1}; -S(O)_nN(R^{c1})R^{d1}; -C(=O)R^a; -C(=O)OR^{b1}; -C(=O)N(R^{c1})R^{d1}; -C(=S)R^a; -C(=S)OR^{b1}; -C(=S)N(R^{c1})R^{d1}; -C(=NR^{c1})R^a; fenilo que se puede sustituir por 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^e; y un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, S, NO, SO y SO₂, como miembros del anillo, en donde el anillo heterocíclico se puede sustituir por uno o más radicales R^e;

20 R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, haloalquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₁₀, haloalquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, haloalquinilo C₂-C₁₀, en donde los últimos ocho radicales se pueden sustituir opcionalmente por uno o más radicales R^a;

25 o R⁶ y R⁷ juntos representan una cadena de alquilenilo C₂-C₇, alquenileno C₂-C₇ o alquinileno C₆-C₉ formando juntos con el átomo de azufre al que se une un anillo saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, en donde 1 a 4 de los grupos CH₂ en la cadena alquilenilo C₂-C₇ o 1 a 4 de cualquiera de los grupos CH₂ o CH en la cadena alquenileno C₆-C₇ o 1 a 4 de cualquiera de los grupos CH₂ en la cadena alquinileno C₆-C₉ se puede reemplazar por 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de C=O, C=S, O, S, N, NO, SO, SO₂ y NH, y en donde los átomos de carbono y/o nitrógeno en la cadena alquilenilo C₂-C₇, alquenileno C₂-C₇ o alquinileno C₆-C₉ se pueden sustituir con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, haloalquiltio C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquinilo C₂-C₆; dichos sustituyentes son idénticos o diferentes uno del otro si está presente más de un sustituyente;

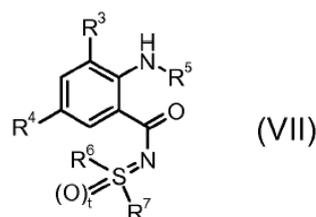
R^a, R^{c1}, R^{d1}, R^e, R^f, R^g, m y n son cada uno como se define aquí y en las reivindicaciones;

35 R^{b1} es hidrógeno o tiene uno de los significados dados aquí y en las reivindicaciones para R^b; y

t es 0 o 1;

que comprende proporcionar un compuesto de la fórmula (I) por un proceso definido aquí y en las reivindicaciones y posteriormente la etapa de

iii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (I) con un compuesto de la fórmula (VII)



40 en el que las variables R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y t son cada uno como se definió anteriormente, opcionalmente en la presencia de una base, para obtener un compuesto de la fórmula VI.

En el contexto de la presente invención, los términos utilizados genéricamente cada uno se definen como sigue:

El prefijo C_x-C_y se refiere en el caso particular al número de posibles átomos de carbono.

El término “halógeno” denota en cada caso flúor, bromo, cloro o yodo, en particular flúor, cloro o bromo.

5 El término “parcialmente o completamente halogenado” se tomará como una media de 1 o más, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 o todos los átomos de hidrógeno de un radical dado se ha reemplazado por un átomo de halógeno, en particular por flúor o cloro.

10 El término “alquilo” como se utiliza aquí (y en las unidades estructurales alquilo de otros grupos que comprenden un grupo alquilo, por ejemplo alcoxi, alquilcarbonilo, alquiltio, alquilosulfonilo, alquilosulfonilo y alcoxilalquilo) denota en cada caso un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene usualmente de 1 a 10 átomos de carbono, frecuentemente de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono y en particular de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo son metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, nbutilo, 2-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2- dimetilpropilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 1,1- dimetilpropilo, 1,2- dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1- dimetilbutilo, 1,2- dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2- dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2- trimetilpropilo, 1,2,2 -trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, n-heptilo, 1- metilhexilo, 2-metilhexilo, 3- metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1-etilpentilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, noctilo, 1-metiloctilo, 2-metilheptilo, 1- etilhexilo, 2-etilhexilo, 1,2- dimetilhexilo, 1-propilpentilo y 2-propilpentilo.

El término “alquileno” (o alcanodiilo) como se utiliza aquí en cada caso denota un radical alquilo como se definió anteriormente, en donde un átomo de hidrógeno en cualquier posición de la estructura de carbono se reemplaza por un sitio de unión adicional, formando de esta manera una unidad estructural bivalente.

20 El término “haloalquilo” como se utiliza aquí (y en las unidades estructurales haloalquilo de otros grupos que comprenden un grupo haloalquilo, por ejemplo haloalcoxi y haloalquiltio) denota en cada caso un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que tiene usualmente de 1 a 10 átomos de carbono, frecuentemente de 1 a 6 átomos de carbono, en donde los átomos de hidrógeno de este grupo se reemplazan parcialmente o totalmente con átomos de halógeno. Las unidades estructurales haloalquilo preferidas se seleccionan de haloalquilo C₁-C₄, más preferiblemente de haloalquilo C₁-C₂, más preferiblemente de halometilo, en particular de fluoroalquilo C₁-C₂ tal como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, pentafluoroetilo, y similares.

30 El término “fluoroalquilo”, como se utiliza aquí (y en las unidades estructurales fluoroalquilo de fluoroalcoxi, fluoroalquiltio, fluoroalquilosulfonilo y fluoroalquilosulfonilo) denota en cada caso grupos alquilo de cadena recta o ramificada que tiene usualmente de 1 a 10 átomos de carbono, frecuentemente de 1 a 6 átomos de carbono y en particular 1 a 4 átomos de carbono, en donde los átomos de hidrógeno de este grupo se reemplazan parcialmente o totalmente con átomos de flúor. Ejemplos de los mismos son fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2- difluoroetilo, 2,2,2- trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoroprop-1- ilo, 1,1,1-trifluoroprop-2-ilo, heptafluoroisopropilo, 1-fluorobutilo, 2-fluorobutilo, 3-fluorobutilo, 4-fluorobutilo, 4,4,4-trifluorobutilo, fluoro-tert-butilo y similares.

40 El término “cicloalquilo” como se utiliza aquí (y en las unidades estructurales cicloalquilo de otros grupos que comprenden un grupo cicloalquilo, por ejemplo cicloalcoxi y cicloalquiloalquilo) denota en cada caso un radical cicloalifático mono o bicíclico que tiene usualmente de 3 a 10 átomos de carbono, 3 a 8 átomos de carbono o 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, y biciclo[2.2.2]octilo.

45 El término “halocicloalquilo” como se utiliza aquí (y en las unidades estructurales halocicloalquilo de otros grupos que comprenden un grupo halocicloalquilo, por ejemplo halocicloalquilometilo) denota en cada caso un radical cicloalifático mono o bicíclico que tiene usualmente de 3 a 10 átomos de carbono, 3 a 8 átomos de carbono o 3 a 6 átomos de carbono, en donde por lo menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4 o 5 de los átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno, en particular por flúor o cloro. Ejemplos son 1- y 2-fluorociclopropilo, 1,2- , 2,2- y 2,3- difluorociclopropilo, 1,2,2 -trifluorociclopropilo, 2,2,3,3-tetrafluorociclopropilo, 1- y 2-clorociclopropilo, 1,2- , 2,2- y 2,3- diclorociclopropilo, 1,2,2 -triclorociclopropilo, 2,2,3,3-tetraclorociclopropilo, 1-,2- y 3-fluorociclopentilo, 1,2- , 2,2- , 2,3- , 3,3-, 3,4-, 2,5-difluorociclopentilo, 1-,2- y 3-clorociclopentilo, 1,2- , 2,2- , 2,3-, 3,3-, 3,4-, 2,5-diclorociclopentilo y similares.

50 El término “fluorocicloalquilo” como se utiliza aquí, denota un radical halocicloalquilo, como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de halógeno son átomos de flúor.

El término “alqueno” como se utiliza aquí denota en cada caso un radical de hidrocarburo insaturado único que tiene usualmente 2 a 10, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo vinilo, alil (2-propen-1-ilo), 1-propen-

1-ilo, 2-propen-2-ilo, metalil (2- metilprop-2-en-1-ilo), 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, 2-penten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 1-metilbut-2-en-1-ilo, 2- etilprop-2-en-1-ilo y similares.

5 El término “alquenileno” (o alcanodiilo) como se utiliza aquí en cada caso denota un radical alquenilo como se definió anteriormente, en donde un átomo de hidrógeno en cualquier posición de la estructura de carbono se reemplaza por un sitio de unión adicional, formando de esta manera una unidad estructural bivalente.

10 El término “haloalquenilo” como se utiliza aquí, que también se puede expresar como “alquenilo que se puede sustituir por halógeno”, y las unidades estructurales haloalquenilo en haloalquenilooxi, haloalquenilocarbonilo y similares se refiere a radicales de hidrocarburo insaturados de cadena recta o ramificada que tiene 2 a 10 (“haloalquenilo C₂-C₁₀”) o 2 a 6 (“haloalquenilo C₂-C₆”) átomos de carbono y un enlace doble en cualquier posición, en donde algunos o todos los átomos de hidrógeno en estos grupos se reemplazan por átomos de halógeno como se mencionó anteriormente, en particular flúor, cloro y bromo, por ejemplo clorovinilo, cloroalilo y similares.

El término “fluoroalquenilo” como se utiliza aquí, denota un radical haloalquenilo, como se definió anteriormente, en donde uno o más átomos de halógeno son átomos de flúor.

15 El término “alquinilo” como se utiliza aquí denota radicales de hidrocarburo insaturados de cadena recta o ramificada que tiene usualmente 2 a 10, frecuentemente 2 a 6, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono y uno o dos enlaces triples en cualquier posición, por ejemplo etinilo, propargilo (2-propin-1-ilo), 1-propin-1-ilo, 1-metilprop-2-in-1-ilo), 2-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 1-pentin-1-ilo, 3-pentin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, 1-metilbut-2-in-1-ilo, 1-etilprop-2-in-1-ilo y similares.

20 El término “alquinileno” (o alquinediilo) como se utiliza aquí en cada caso denota un radical alquinilo como se definió anteriormente, en donde un átomo de hidrógeno en cualquier posición de la estructura de carbono se reemplaza por un sitio de unión adicional, formando de esta manera una unidad estructural bivalente.

25 El término “haloalquinilo” como se utiliza aquí, que también se expresa como “alquinilo que se puede sustituir por halógeno”, se refiere a radicales de hidrocarburo insaturados de cadena recta o ramificada que tienen usualmente 3 a 10 átomos de carbono, frecuentemente 2 a 6, preferiblemente 2 a 4 átomos de carbono, y uno o dos enlaces triples en cualquier posición (como se mencionó anteriormente), en donde algunos o todos átomos de hidrógeno en estos grupos se reemplazan por átomos de halógeno como se mencionó anteriormente, en particular flúor, cloro y bromo.

30 El término “alcoxi” como se utiliza aquí denota en cada caso un grupo alquilo de cadena recta o ramificada usualmente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, frecuentemente de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, que se une al resto de la molécula por medio de un átomo de oxígeno. Ejemplos de un grupo alcoxi son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butiloxi, 2-butiloxi, iso-butiloxi, tert-butiloxi, y similares.

35 El término “haloalcoxi” como se utiliza aquí denota en cada caso un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada, como se definió anteriormente, que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, frecuentemente de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, en donde los átomos de hidrógeno de este grupo se reemplazan parcialmente o totalmente con átomos de halógeno, en particular átomos de flúor. Las unidades estructurales de haloalcoxi preferidas incluyen haloalcoxi C₁-C₄, en particular halometoxi, y también en particular fluoroalcoxi C₁-C₂, tal como fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-fluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2- difluoroetoxi, 2,2,2- trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2- difluoro-etoxi, 2,2- dicloro- 2-fluoretoxi, 2,2,2- tricloroetoxi, pentafluoroetoxi y similares.

40 El término “alcoxi-alquilo” como se utiliza aquí denota en cada caso alquilo usualmente que comprende 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, en donde 1 átomo de carbono lleva un radical alcoxi usualmente que comprende 1 a 10, frecuentemente 1 a 6, en particular 1 a 4, átomos de carbono como se definió anteriormente. Ejemplos son CH₂OCH₃, CH₂-OC₂H₅, n-propoximetilo, CH₂-OCH(CH₃)₂, n-butoximetilo, (1-metilpropoxi) -metilo, (2-metilpropoxi) metilo, CH₂-OC(CH₃)₃, 2-(metoxi) etilo, 2-(etoxi) etilo, 2-(n-propoxi) -etilo, 2-(1-metiletoxi) -etilo, 2-(n-butoxi) etilo, 2-(1-metilpropoxi) -etilo, 2-(2-metilpropoxi) -etilo, 2-(1,1-dimetiletoxi) -etilo, 2-(metoxi) -propilo, 2-(etoxi) -propilo, 2-(n-propoxi) -propilo, 2-(1-metiletoxi) -propilo, 2-(n-butoxi) -propilo, 2-(1-metilpropoxi) -propilo, 2-(2-metilpropoxi) -propilo, 2-(1,1-dimetiletoxi) - propilo, 3-(metoxi) -propilo, 3-(etoxi) -propilo, 3-(n-propoxi) -propilo, 3-(1-metiletoxi) -propilo, 3-(n-butoxi) - propilo, 3-(1-metilpropoxi) -propilo, 3-(2-metilpropoxi) -propilo, 3-(1,1-dimetiletoxi) -propilo, 2-(metoxi) -butilo, 2-(etoxi) -butilo, 2-(n-propoxi) -butilo, 2-(1-metiletoxi) -butilo, 2-(n-butoxi) -butilo, 2-(1-metilpropoxi) -butilo, 2-(2-metilpropoxi) -butilo, 2-(1,1-dimetiletoxi) -butilo, 3-(metoxi) -butilo, 3-(etoxi) -butilo, 3-(n-propoxi) -butilo, 3-(1-metiletoxi) - butilo, 3-(n-butoxi) -butilo, 3-(1-metilpropoxi) -butilo, 3-(2-metilpropoxi) -butilo, 3-(1,1-dimetiletoxi) -butilo, 4-(metoxi) -butilo, 4-(etoxi) -butilo, 4-(n-propoxi) -butilo, 4-(1-metiletoxi) -butilo, 4-(n-butoxi) -butilo, 4-(1-metilpropoxi) - butilo, 4-(2-metilpropoxi) -butilo, 4-(1,1-dimetiletoxi) -butilo y similares.

El término “fluoroalcoxi-alquilo” como se utiliza aquí denota en cada caso alquilo como se definió anteriormente, usualmente que comprende 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, en donde 1 átomo de carbono lleva un radical fluoroalcoxi como se definió anteriormente, usualmente que comprende 1 a 10, frecuentemente 1 a 6, en particular 1 a 4, átomos de carbono como se definió anteriormente. Ejemplos son fluorometoximetilo, difluorometoximetilo, trifluorometoximetilo, 1-fluoroetoximetilo, 2-fluoroetoximetilo, 1,1-difluoroetoximetilo, 1,2-difluoroetoximetilo, 2,2-difluoroetoximetilo, 1,1,2-trifluoroetoximetilo, 1,2,2-trifluoroetoximetilo, 2,2,2-trifluoroetoximetilo, pentafluoroetoximetilo, 1-fluoroetoxi-1-etilo, 2-fluoroetoxi-1-etilo, 1,1-difluoroetoxi-1-etilo, 1,2-difluoroetoxi-1-etilo, 2,2-difluoroetoxi-1-etilo, 1,1,2-trifluoroetoxi-1-etilo, 1,2,2-trifluoroetoxi-1-etilo, 2,2,2-trifluoroetoxi-1-etilo, pentafluoroetoxi-1-etilo, 1-fluoroetoxi-2-etilo, 2-fluoroetoxi-2-etilo, 1,1-difluoroetoxi-2-etilo, 1,2-difluoroetoxi-2-etilo, 2,2-difluoroetoxi-2-etilo, 1,1,2-trifluoroetoxi-2-etilo, 1,2,2-trifluoroetoxi-2-etilo, 2,2,2-trifluoroetoxi-2-etilo, pentafluoroetoxi-2-etilo, y similares.

El término “alquiltio” (también alquilosulfanilo o alquilo-S-)” como se utiliza aquí denota en cada caso un grupo alquilo saturado de cadena recta o ramificada uno como se definió anteriormente, usualmente que comprende 1 a 10 átomos de carbono, frecuentemente que comprende 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono, que se une por medio de un átomo de azufre a cualquier posición en el grupo alquilo. Ejemplos son metiltio, etiltio, n-propiltio, iso-propiltio, n-butiltio, 2-butiltio, iso-butiltio, tert-butiltio, y similares.

El término “haloalquiltio” como se utiliza aquí se refiere a un grupo alquiltio como se definió anteriormente en donde los átomos de hidrógeno son parcialmente o completamente sustituidos por flúor, cloro, bromo y/o yodo. Ejemplos son fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, 1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, 2-cloro-2-fluoroetiltio, 2-cloro-2,2-difluoro-etiltio, 2,2-dicloro-2-fluoretiltio, 2,2,2-tricloroetiltio, pentafluoroetiltio y similares.

Los términos “alquilosulfínilo” y “S(O)_n-alquilo” (en donde n es 1) son equivalentes y, como se utiliza aquí, denotan un grupo alquilo, como se definió anteriormente, unido mediante un grupo sulfínilo [S(O)]. Por ejemplo, el término “alquilsulfínilo C₁-C₆” se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆, como se definió anteriormente, unido por medio de un grupo sulfínilo [S(O)]. Ejemplos son metilsulfínilo, etilsulfínilo, npropilsulfínilo, 1-metiletilsulfínilo (isopropilsulfínilo), butilsulfínilo, 1-metilpropilsulfínilo (sec-butilsulfínil), 2-metilpropilsulfínilo (isobutilsulfínil), 1,1-dimetiletilsulfínilo (tert-butilsulfínil), pentilsulfínilo, 1-metilbutilsulfínilo, 2-metilbutilsulfínilo, 3-metilbutilsulfínilo, 1,1-dimetilpropilsulfínilo, 1,2-dimetilpropilsulfínilo, 2,2-dimetilpropilsulfínilo, 1-etilpropilsulfínilo, hexilsulfínilo, 1-metilpentilsulfínilo, 2-metilpentilsulfínilo, 3-metilpentilsulfínilo, 4-metilpentilsulfínilo, 1,1-dimetilbutilsulfínilo, 1,2-dimetilbutilsulfínilo, 1,3-dimetilbutilsulfínilo, 2,2-dimetilbutilsulfínilo, 2,3-dimetilbutilsulfínilo, 3,3-dimetilbutilsulfínilo, 1-etilbutilsulfínilo, 2-etilbutilsulfínilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfínilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfínilo, 1-etil-1-metilpropilsulfínilo y 1-etil-2-metilpropilsulfínilo.

Los términos “alquilosulfonilo” y “S(O)_n-alquilo” (en donde n es 2) son equivalentes y, como se utiliza aquí, denotan un grupo alquilo, como se definió anteriormente, unido por medio de un grupo sulfonilo [S(O)₂]. Por ejemplo, el término “alquilsulfonilo C₁-C₆” se refiere a un grupo alquilo C₁-C₆, como se definió anteriormente, unido por medio de un grupo sulfonilo [S(O)₂]. Ejemplos son metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, 1-metiletilsulfonilo (isopropilsulfonil), butilsulfonilo, 1-metilpropilsulfonilo (sec-butilsulfonil), 2-metilpropilsulfonilo (isobutilsulfonil), 1,1-dimetiletilsulfonilo (tert-butilsulfonil), pentilsulfonilo, 1-metilbutilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, 3-metilbutilsulfonilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilo, 1,2-dimetilpropilsulfonilo, 2,2-dimetilpropilsulfonilo, 1-etilpropilsulfonilo, hexilsulfonilo, 1-metilpentilsulfonilo, 2-metilpentilsulfonilo, 3-metilpentilsulfonilo, 4-metilpentilsulfonilo, 1,1-dimetilbutilsulfonilo, 1,2-dimetilbutilsulfonilo, 1,3-dimetilbutilsulfonilo, 2,2-dimetilbutilsulfonilo, 2,3-dimetilbutilsulfonilo, 3,3-dimetilbutilsulfonilo, 1-etilbutilsulfonilo, 2-etilbutilsulfonilo, 1,1,2-trimetilpropilsulfonilo, 1,2,2-trimetilpropilsulfonilo, 1-etil-1-metilpropilsulfonilo y 1-etil-2-metilpropilsulfonilo.

El término “alquilamino” como se utiliza aquí denota en cada caso un grupo -NHR, en donde R es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada usualmente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilamino son metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, 2-butilamino, iso-butilamino, tertbutilamino, y similares.

El término “dialquilamino” como se utiliza aquí denota en cada caso un grupo NRR', en donde R y R', independientemente uno del otro, son un grupo alquilo de cadena recta o ramificada cada usualmente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo dialquilamino son dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, metil-etil-amino, metil-propil-amino, metil-isopropilamino, metil-butil-amino, metil-isobutil-amino, etil-propil-amino, etil-isopropilamino, etilbutil-amino, etil-isobutil-amino, y similares.

El sufijo “-carbonilo” en un grupo denota en cada caso que el grupo se une al resto de la molécula por medio de un grupo carbonilo C=O. Este es el caso por ejemplo en alquilocarbonilo, haloalquilocarbonilo, alcoxicarbonilo y haloalcoxicarbonilo.

El término "arilo" como se utiliza aquí se refiere a un radical de hidrocarburo aromático mono, bi o tricíclico que tiene 6 a 14 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos comprenden fenilo, naftilo, fluorenilo, azuleno, antraceno y fenantreno. Arilo es preferiblemente fenilo o naftilo y especialmente fenilo.

5 El término "anillo carbocíclico saturado de 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8 miembros" como se utiliza aquí se refiere a anillos carbocíclicos, que son monocíclicos y completamente saturados. Ejemplos de dichos anillos incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano y similares.

10 Los términos "anillo carbocíclico parcialmente insaturado de 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8 miembros " y "anillo carbocíclico parcialmente insaturado de 5 u 6 miembros " se refieren a anillos carbocíclicos, que son monocíclicos y tienen uno o más grados de insaturación. Ejemplos de dichos anillos incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno, cicloocteno y similares.

15 El término "anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3-, 4-, 5-, 6- o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, S, NO, SO y SO₂, como miembros del anillo" [en donde "completa/completamente insaturado" incluye también "aromático"] como se utiliza aquí denota radicales monocíclicos, los radicales monocíclicos son saturados, parcialmente insaturados o completamente insaturados (que incluyen aromáticos). El anillo heterocíclico se puede unir al resto de la molécula por medio de un miembro del anillo de carbono o por medio de un miembro del anillo de nitrógeno.

Ejemplos de un anillo heterocíclico saturado de 3-, 4-, 5-, 6- o 7 miembros incluyen: oxirano, aziridino, azetidino, tetrahydrofurano-2-ilo, tetrahydrofurano-3-ilo, tetrahydro-2-ilo, tetrahydro-3-ilo, pirrolidino-2-ilo, pirrolidino-3-ilo, pirazolidino-3-ilo, pirazolidino-4-ilo, pirazolidino-5-ilo, imidazolidino-2-ilo, imidazolidino-4-ilo, oxazolidino-2-ilo, oxazolidino-4-ilo, oxazolidino-5-ilo, isoxazolidino-3-ilo, isoxazolidino-4-ilo, isoxazolidino-5-ilo, tiazolidino-2-ilo, tiazolidino-4-ilo, tiazolidino-5-ilo, isotiazolidino-3-ilo, isotiazolidino-4-ilo, isotiazolidino-5-ilo, 1,2,4-oxadiazolidino-3-ilo, 1,2,4-oxadiazolidino-5-ilo, 1,2,4-tiadiazolidino-3-ilo, 1,2,4-tiadiazolidino-5-ilo, 1,2,4-triazolidino-3-ilo, 1,3,4-oxadiazolidino-2-ilo, 1,3,4-tiadiazolidino-2-ilo, 1,3,4-triazolidino-2-ilo, 2-tetrahidropirano, 4-tetrahidropirano, 1,3-dioxano-5-ilo, 1,4-dioxano-2-ilo, piperidino-2-ilo, piperidino-3-ilo, piperidino-4-ilo, hexahidropiridazino-3-ilo, hexahidropiridazino-4-ilo, hexahidropirimidino-2-ilo, hexahidropirimidino-4-ilo, hexahidropirimidino-5-ilo, piperazino-2-ilo, 1,3,5-hexahidrotiazino-2-ilo y 1,2,4-hexahidrotiazino-3-ilo, morfolino-2-ilo, morfolino-3-ilo, tiomorfolino-2-ilo, tiomorfolino-3-ilo, 1-oxotiomorfolino-2-ilo, 1-oxotiomorfolino-3-ilo, 1,1-dioxotiomorfolino-2-ilo, 1,1-dioxotiomorfolino-3-ilo, azepano-1-, -2-, -3- o -4-ilo, oxepano-2-, -3-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1,3-diazepino, hexahidro-1,4-diazepino, hexahidro-1,3-oxazepino, hexahidro-1,4-oxazepino, hexahidro-1,3-dioxepino, hexahidro-1,4-dioxepino y similares. Ejemplos de un anillo heterocíclico parcialmente insaturado de 3-, 4-, 5-, 6- o 7 miembros incluyen: 2,3-dihydrofurano-2-ilo, 2,3-dihydrofurano-3-ilo, 2,4-dihydrofurano-2-ilo, 2,4-dihydrofurano-3-ilo, 2,3-dihydro-2-ilo, 2,3-dihydro-3-ilo, 2,4-dihydro-2-ilo, 2,4-dihydro-3-ilo, 2-pirrolino-2-ilo, 2-pirrolino-3-ilo, 3-pirrolino-2-ilo, 3-pirrolino-3-ilo, 2-isoxazolino-3-ilo, 3-isoxazolino-3-ilo, 4-isoxazolino-3-ilo, 2-isoxazolino-4-ilo, 3-isoxazolino-4-ilo, 4-isoxazolino-4-ilo, 2-isoxazolino-5-ilo, 3-isoxazolino-5-ilo, 4-isoxazolino-5-ilo, 2-isotiazolino-3-ilo, 3-isotiazolino-3-ilo, 4-isotiazolino-3-ilo, 2-isotiazolino-4-ilo, 3-isotiazolino-4-ilo, 4-isotiazolino-4-ilo, 2-isotiazolino-5-ilo, 3-isotiazolino-5-ilo, 4-isotiazolino-5-ilo, 2,3-dihidropirazolo-1-ilo, 2,3-dihidropirazolo-2-ilo, 2,3-dihidropirazolo-3-ilo, 2,3-dihidropirazolo-4-ilo, 2,3-dihidropirazolo-5-ilo, 3,4-dihidropirazolo-3-ilo, 3,4-dihidropirazolo-4-ilo, 3,4-dihidropirazolo-5-ilo, 4,5-dihidropirazolo-1-ilo, 4,5-dihidropirazolo-3-ilo, 4,5-dihidropirazolo-4-ilo, 4,5-dihidropirazolo-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 3,4-dihidrooxazol-5-ilo, 3,4-dihidrooxazol-2-ilo, 3,4-dihidrooxazol-3-ilo, 3,4-dihidrooxazol-4-ilo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-di- o tetrahidropiridinilo, 3-di- o tetrahidropiridazinilo, 4-di- o tetrahidropiridazinilo, 2-di- o tetrahidropirimidinilo, 4-di- o tetrahidropirimidinilo, 5-di- o tetrahidropirimidinilo, di- o tetrahidropirazinilo, 1,3,5-di- o tetrahidrotiazino-2-ilo, 1,2,4-di- o tetrahidrotiazino-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahydro[1H]azepino-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-ilo, 3,4,5,6-tetrahydro[2H]azepino-2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-ilo, 2,3,4,7-tetrahydro[1H]azepino-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-ilo, tetrahydrooxepino, tal como 2,3,4,5-tetrahydro[1H]oxepino-2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-ilo, 2,3,4,7-tetrahydro[1H]oxepino-2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-ilo, 2,3,6,7-tetrahydro[1H]oxepino-2-, -3-, -4-, -5-, -6- o -7-ilo, tetrahydro-1,3-diazepino, tetrahydro-1,4-diazepino, tetrahydro-1,3-oxazepino, tetrahydro-1,4-oxazepino, tetrahydro-1,3-dioxepino y tetrahydro-1,4-dioxepino.

50 Un anillo heterocíclico completamente insaturado de 3-, 4-, 5-, 6- o 7 miembros (que incluye aromático) es por ejemplo un anillo heterocíclico de 5- o 6 miembros completamente insaturado (que incluye aromático). Ejemplos son: 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 4-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 4-isotiazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 1,3,4-triazolo-2-ilo, 2-piridinilo, 3-piridinilo, 4-piridinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo y 2-pirazinilo.

55 El término "un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, S, NO, SO y SO₂, como miembros del anillo" como se utiliza aquí denota un sistema de anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que contiene opcionalmente 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, NO, SO y SO₂, como se definió anteriormente, con la excepción de los sistemas de anillo completamente insaturados.

Las observaciones hechas adelante se relacionan con las realizaciones preferidas de las variables de los compuestos de las fórmulas (I), (I-A), (I-B), (II), (VI) y (VII) que son válidas por sí mismas así como también preferiblemente en combinación entre sí con cada uno de los compuestos de la fórmula (I), (I-A) y (I-B) así como también se relacionan con los métodos de acuerdo con la invención.

- 5 En los compuestos de las fórmulas (I), (I-A), (I-B), (II) y (VI), R^1 es preferiblemente un grupo de retiro de electrones y se selecciona preferiblemente de halógeno, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , $CBrF_2$, cicloalquilo C_5-C_6 , fluorocicloalquilo C_5-C_6 , alqueno C_2-C_4 , fluoroalqueno C_2-C_4 , en donde los seis últimos radicales mencionados se pueden sustituir por 1, 2 o 3 radicales R^a ; $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^{c1})R^{d1}$, fenilo que se puede sustituir por 1, 2 o 3 radicales R^e , y un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2
- 10 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros del anillo, en donde el anillo heterocíclico se puede sustituir por 1, 2 o 3 radicales R^e . En una realización específica, R^1 es como se define aquí y en las reivindicaciones, con la condición, que no es $CBrF_2$.

Más preferiblemente R^1 se selecciona de halógeno, fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y fluoroalcoxi C_1-C_4 alquilo C_1-C_4 , particularmente se selecciona de halógeno, CF_3 , CHF_2 y metoxi, y específicamente de CF_3 y CHF_2 .

- 15 En los compuestos de las fórmulas (I), (I-A), (I-B), (II) y (VI), cada R^2 preferiblemente se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_5-C_6 , fluorocicloalquilo C_5-C_6 , alqueno C_2-C_4 , fluoroalqueno C_2-C_4 , en donde los seis últimos radicales mencionados se pueden sustituir por uno o más radicales R^a ; $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^{c1})R^{d1}$, fenilo que se puede sustituir por 1, 2 o 3 radicales R^e , y un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2
- 20 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O y S, como miembros del anillo, en donde el anillo heterocíclico se puede sustituir por 1, 2 o 3 radicales R^e .

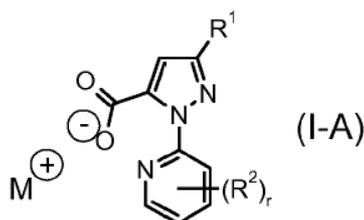
Más preferiblemente cada R^2 se selecciona independientemente de halógeno y halometilo, en particular de halógeno y CF_3 y específicamente R^2 es cloro.

- 25 En los compuestos de las fórmulas (I), (I-A), (I-B), (II) y (VI), r es preferiblemente 1, 2 o 3 y especialmente preferiblemente 1. Cuando r es 1, R^2 está preferiblemente ubicado en la posición 3 de la unidad estructural piridilo del compuesto de las fórmulas I, I-A, I-B, II o VI, es decir se une al átomo de carbono del anillo de la unidad estructural piridilo que es Orto en el enlace pirazol.

- 30 En los compuestos de la fórmula (I-A), M^+ es un catión o equivalente de catión que compensan la carga del carboxilato aniónico. Debido a la base utilizada, M^+ comprenderá de manera general un catión de magnesio. Sin embargo, si se desarrolla la reacción en la presencia de una sal o aditivo similar a sal que comprende otro catión, M^+ por lo menos se puede reemplazar parcial o completamente mediante un catión diferente, tal como un metal alcalino o un catión de metal alcalinotérreo, que es diferente de un catión de magnesio. Preferiblemente, M^+ es un catión de metal, en particular un catión de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, en particular, Li^+ , Na^+ , Ka^+ , $(Mg^{2+})/2$, $(Ca^{2+})/2$. Debido a los reactivos empleados, los cationes Mg están presentes en la mezcla de reacción.
- 35 Preferiblemente, M^+ es un catión o equivalente de catión que compensa la carga del carboxilato y que comprende Mg, es decir un catión de magnesio. Preferiblemente, M^+ comprende un catión de magnesio, en particular un catión de magnesio, seleccionado de $(Mg^{2+})/2$, $(MgBr^+)$ o $(MgCl^+)$. Especialmente M^+ es $(Mg^{2+})/2$, $(MgBr^+)$ o $(MgCl^+)$. En una realización específica, M^+ es $(Mg^{2+})/2$.

- 40 Los compuestos ácidos de la fórmula (I-B) se conocen, por ejemplo de los documentos WO 02/070483 o WO03/015519, en donde se obtienen después de reacción con bases orgánicas de litio, por ejemplo LDA. Los compuestos de carboxilato correspondientes de la fórmula (I-A) no se han aislado ni descrito. En la mezcla de elaboración de producto crudo, uno puede asumir que puede estar presente el carboxilato. Sin embargo, el carboxilato luego está presente en la forma de su sal de litio, debido a la naturaleza de los reactivos empleados.

Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I-A:



45

en el que las variables R^1 , R^2 y r son cada uno como se define aquí y en las reivindicaciones, y en el que

M^+ es un catión o equivalente de catión que compensan la carga del carboxilato y que comprende magnesio en particular un catión de magnesio, seleccionado de $(Mg^{2+})/2$, $(MgBr^+)$ o $(MgCl^+)$. Especialmente M^+ en la fórmula I-A es $(Mg^{2+})/2$, $(MgBr^+)$ o $(MgCl^+)$.

5 En los compuestos de las fórmulas (VI) y (VII), R^3 y R^4 son preferiblemente, independientemente uno del otro, seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_5-C_6 , halocicloalquilo C_5-C_8 , alqueno C_2-C_4 , haloalqueno C_2-C_4 , en donde los seis últimos radicales mencionados se pueden sustituir por uno o más radicales R^a , $-OR^{b1}$, $-OS(O)_nR^{b1}$, SR^{b1} , $-N(R^{c1})R^{d1}$, $-C(=O)R^a$, fenilo que se puede sustituir por 1, 2 o 3 radicales R^e , y un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturados de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, como miembros del anillo, en donde el anillo heterocíclico se puede sustituir por 1, 2 o 3 radicales R^e .

Más preferiblemente R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 . Particularmente preferido R^3 se selecciona de halógeno, metilo y halometilo, específicamente de cloro, bromo, metilo, CF_3 y CHF_2 , y R^4 se selecciona de halógeno, ciano, metilo y halometilo, específicamente de cloro, bromo, ciano, CF_3 y CHF_2 .

15 En los compuestos de las fórmulas (VI) y (VII), R^5 se selecciona preferiblemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_5-C_6 , halocicloalquilo C_5-C_6 , en donde los últimos cuatro radicales se pueden sustituir opcionalmente por uno o más radicales R^a , $-C(=O)R^a$, fenilo que se puede sustituir por 1, 2 o 3 radicales R^e ; y un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, como miembros del anillo, en donde el anillo heterocíclico se puede sustituir por 1, 2 o 3 radicales R^e .

Más preferiblemente cada R^5 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 y $-C(=O)$ - alquilo C_1-C_4 , en particular de hidrógeno, alquilo C_1-C_3 y halometilo, y específicamente R^5 es hidrógeno.

25 En los compuestos de las fórmulas (VI) y (VII), t es preferiblemente 0. En los compuestos de las fórmulas (VI) y (VII), en donde t es 0, R^6 y R^7 son preferiblemente, independientemente uno del otro, seleccionados de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , halocicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_4 , haloalqueno C_2-C_4 , en donde los seis últimos radicales se pueden sustituir opcionalmente por uno o más radicales R^a ; o R^6 y R^7 juntos representan un alqueno C_4-C_5 o cadena de alqueno C_4-C_5 formando juntos con el átomo de azufre al que se une un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros, en donde uno de los grupos CH_2 en la cadena de alqueno C_4-C_5 o uno de los grupos CH_2 o CH en la cadena de alqueno C_4-C_5 se puede reemplazar por un grupo seleccionado independientemente de O, S y N y NH, y en donde los átomos de carbono y/o nitrógeno en el alqueno C_4-C_5 o cadena de alqueno C_4-C_5 se pueden sustituir con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 .

35 Más preferiblemente R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , o R^6 y R^7 juntos representan una cadena alqueno C_4-C_5 formada juntas con el átomo de azufre al que se une un anillo de 5 o 6 miembros. Particularmente R^6 y R^7 se prefieren cada alquilo C_1-C_6 , o juntos representan una cadena alqueno C_4-C_5 formada junto con el átomo de azufre al que se une un anillo de 5 o 6 miembros. Más preferiblemente R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , o R^6 y R^7 juntos representan una cadena de alqueno C_4-C_5 formada junto con el átomo de azufre al que se une un anillo de 5 o 6 miembros. Particularmente R^6 y R^7 prefieren cada alquilo C_1-C_4 , o juntos representan una cadena alqueno C_4-C_5 formada junto con el átomo de azufre al que se une un anillo de 5 o 6 miembros. Particularmente se prefiere, cuando t es 0, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo C_1-C_6 , o R^6 y R^7 juntos representan una cadena alqueno C_3-C_6 formada junto con el átomo de azufre al que se une un anillo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros. Específicamente R^6 y R^7 son cada metilo, isopropilo o etilo, o juntos representan una cadena butileno formada junto con el átomo de azufre al que se une un anillo de 5 miembros.

45 En los compuestos de las fórmulas (VI) y (VII), en donde t es 1, los significados preferidos de R^6 y R^7 son los significados preferidos como se describió anteriormente en los compuestos de las fórmulas (VI) y (VII), en donde t es 0.

En este contexto, las variables R^a , R^b , R^c , R^d , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} , R^e , R^f , R^g , R^h , R^i , m y n, independientemente uno del otro, tienen preferiblemente uno de los siguientes significados:

50 R^a se selecciona de alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , fluorocicloalquilo C_3-C_6 , alqueno C_2-C_4 , fluoroalqueno C_2-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 , amino, di-(alquilo C_1-C_4) -amino, fenilo y un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, como miembros del anillo, en donde fenilo y el anillo heterocíclico se puede sustituir por 1, 2 o 3 radicales seleccionados de alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_5-C_6 y fluorocicloalquilo C_5-C_6 .

Más preferiblemente R^a se selecciona de alquilo C_1-C_4 y fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , di-(alquilo C_1-C_4) -amino, fenilo y un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S, como miembros del anillo, y en particular seleccionados de alquilo C_1-C_3 y fluoroalquilo C_1-C_2 y alcoxi C_1-C_2 .

5 R^b se selecciona de alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_5-C_6 , fluorocicloalquilo C_5-C_6 , alcoxi C_1-C_4 - alquilo C_1-C_4 , fluoroalcoxi C_1-C_4 - alquilo C_1-C_4 -, fenil- alquilo C_1-C_4 -, fenoxi- alquilo C_1-C_4 - y piridilo- alquilo C_1-C_4 -, en donde fenil y piridilo en los últimos tres radicales mencionados pueden llevar opcionalmente 1 o 2 radicales seleccionados de halógeno, sustituyentes alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_4 y fluoroalcoxi C_1-C_2 .

10 Más preferiblemente R^b se selecciona de alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 y bencilo, y en particular seleccionados de alquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_2 y bencilo.

15 R^c , R^d , independientemente uno del otro e independientemente de cada ocurrencia, se seleccionan de alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_5-C_6 , fluorocicloalquilo C_5-C_6 , en donde los cuatro últimos radicales mencionados pueden llevar opcionalmente 1 o 2 radicales seleccionados de alcoxi C_1-C_4 , fluoroalcoxi C_1-C_4 , alquiltio C_1-C_4 , fluoroalquiltio C_1-C_4 , fenilo, bencilo, piridilo y fenoxi, en donde los cuatro últimos radicales mencionados pueden llevar 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_4 y fluoroalcoxi C_1-C_2 ; o R^c y R^d , juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 5 o 6 miembros que puede contener 1 heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S como miembros del anillo, en donde el anillo heterocíclico pueden llevar 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_4 y fluoroalquilo C_1-C_4 .

20 Más preferiblemente R^c , R^d , independientemente uno del otro e independientemente de cada ocurrencia, se seleccionan de alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 y bencilo, o R^c y R^d , juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 o 6 miembros. En particular, R^c , R^d son, independientemente uno del otro e independientemente de cada ocurrencia, alquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_2 , bencilo, o juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo pirrolidina o piperidina.

25 R^{b1} es hidrógeno o tiene uno de los significados preferidos dados para R^c .

R^{e1} es hidrógeno o tiene uno de los significados preferidos dados para R^c .

R^{d1} es hidrógeno o tiene uno de los significados preferidos dados para R^d .

30 R^e se selecciona de halógeno, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , fluoroalqueno C_2-C_4 , en donde los cuatro últimos radicales mencionados pueden llevar opcionalmente 1 o 2 radicales seleccionados de alcoxi C_1-C_2 ; alcoxi C_1-C_4 , fluoroalcoxi C_1-C_4 , fenilo, bencilo, piridilo y fenoxi, en donde los cuatro últimos radicales mencionados pueden llevar 1 o 2 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_2 y fluoroalquilo C_1-C_2 .

Más preferiblemente R^e se selecciona de alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y fluoroalcoxi C_1-C_4 , y en particular de alquilo C_1-C_3 , fluoroalquilo C_1-C_2 , alcoxi C_1-C_2 , fluoroalcoxi C_1-C_2 .

35 R^f , R^g son independientemente uno del otro e independientemente de cada ocurrencia, seleccionados de alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_5-C_6 , C_1-C_2 -alcoxi- C_1-C_2 -alquilo, fenilo y bencilo.

Más preferiblemente R^f , R^g son independientemente uno del otro e independientemente de cada ocurrencia, seleccionados de alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_5-C_6 , bencilo y fenilo, y en particular de alquilo C_1-C_3 , bencilo y fenilo.

40 R^h , R^i , independientemente uno del otro e independientemente de cada ocurrencia, se seleccionan de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_5-C_6 , fluorocicloalquilo C_5-C_6 , en donde los cuatro últimos radicales mencionados pueden llevar opcionalmente 1 o 2 radicales seleccionados de alquilo C_1-C_3 - y fluoroalquilo C_1-C_3 ; alcoxi C_1-C_4 , fluoroalcoxi C_1-C_4 , fenilo, piridilo y fenoxi.

Más preferiblemente R^h , R^i son independientemente uno del otro e independientemente de cada ocurrencia, seleccionados de hidrógeno, alquilo C_1-C_3 y fluoroalquilo C_1-C_2 .

45 m es 1 o 2, en donde, en el caso de varias ocurrencias, m puede ser idéntico o diferente. Más preferiblemente m es 2.

n es 1 o 2, en donde, en el caso de varias ocurrencias, n puede ser idéntico o diferente. Más preferiblemente n es 2.

La conversión en la etapa (i) del proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención para preparar un 1H-pirazol -5- carboxilato N sustituido el compuesto I-A es una desprotonación del átomo de carbono en la posición 5 del anillo pirazol del compuesto II, es decir una abstracción de un protón en dicha posición. Esta transformación se efectúa al poner en contacto los compuestos de partida que incluyen un compuesto II y una base, preferiblemente en una solvente y bajo una atmósfera inerte, utilizando dichas condiciones de reacción.

Para la reacción de desprotonación en la etapa (i) del proceso de acuerdo con la presente invención cualquier base seleccionada de los compuestos orgánicos de magnesio, y en particular seleccionados de la base orgánica de magnesio que tiene un magnesio unido a carbono, tal como haluros alquil y cicloalquil magnesio, por ejemplo se pueden utilizar cloruro isopropil magnesio o bromuro isopropil magnesio. Para la reacción de desprotonación en la etapa (i) del proceso de acuerdo con la presente invención, también es posible utilizar haluros aril magnesio, en particular haluros fenil magnesio tal como bromuro fenil magnesio y cloruro fenil magnesio.

De acuerdo con una realización preferida de la invención la base en la etapa (i) en el proceso de la invención se selecciona de haluros alquil C₁-C₆ magnesio y haluros cicloalquil C₅-C₆ magnesio, más preferiblemente seleccionado de cloruros alquil C₁-C₄ magnesio, bromuros alquil C₁-C₄ magnesio, cloruros cicloalquil C₅-C₆ magnesio y bromuros cicloalquil C₅-C₆ magnesio, y en particular seleccionado de cloruro metil magnesio, cloruro etil magnesio, cloruro n-propil magnesio, cloruro isopropil magnesio, bromuro metil magnesio, bromuro etil magnesio, bromuro n-propil magnesio, bromuro isopropil magnesio.

La base empleada en la etapa (i) se utiliza de manera general en una cantidad de 0.8 a 3.5 mol, más preferiblemente de 1.0 a 3.0 mol, en particular de 1.01 a 2.5 mol y especialmente de 1.1 a 2.2 mol, con base en cada caso en 1 mol del compuesto de la fórmula (II).

De acuerdo con una realización particular de la invención en la etapa (i) del proceso de la invención se utiliza una base orgánica de magnesio en una cantidad de normalmente 1.0 a 3.5 mol, más preferiblemente de 1.3 a 3.0 mol, en particular de 1.5 a 2.5 mol y especialmente de 1.7 a 2.2 mol, con base en cada caso en 1 mol del compuesto de la fórmula (II). También es posible utilizar cantidades menores de la base orgánica de magnesio, por ejemplo de 0.8 a 1.7 mol, en particular de 1 a 1.5 mol, con base en cada caso en 1 mol del compuesto de la fórmula (II).

Además del compuesto orgánico de magnesio se puede utilizar una sal o aditivo similar a sal, en particular una sal de metal selecciona de sales Fe(II), sales Fe(III), sales Cu(I), sales Cu(II), sales Ni(II), sales Co(II), sales Co(III), sales Zn(II), sales Li y sales Mg. Las sales de metal adecuadas son por ejemplo los haluros, sulfatos, carbonatos y alcóxidos tales como metóxidos o etóxidos, en particular los haluros, especialmente los cloruros y bromuros de los metales mencionados anteriormente. Particularmente los aditivos preferidos son sales de litio, en particular haluros de litio tal como cloruro de litio o bromuro de litio pero también, sulfato de litio, carbonato de litio y alcóxidos de litio tal como metóxido de litio o etóxido de litio. En esta realización, la cantidad de sal de metal de manera general variará de 0.1 a 3 mol, en particular de 0.5 a 2 mol, calculado como metal, por mol de magnesio en la base.

La desprotonación de etapa (i) se realiza usualmente en un solvente orgánico aprótico o una mezcla de solventes apróticos orgánicos. Los solventes apróticos orgánicos adecuados aquí incluyen, por ejemplo, solvente aprótico que tiene una unidad estructural de éter, por ejemplo éteres C₃-C₈ alifáticos o cicloalifáticos, en particular éteres C₃-C₆ alifáticos tales como dimetoxietano, dietilen glicol dimetil éter, éter de dietilo, dipropil éter, diisopropil éter, di-N-butil éter, metilo isobutil éter, metilo ciclopentil éter, tert-butil metil éter y tert-butil etil éter, éteres C₃-C₆ alicíclicos, tales como tetrahidrofurano (THF), tetrahidropirano, 2-metil tetrahidrofurano, 3-metil tetrahidrofurano y dioxano, hidrocarburos alifáticos, tales como pentano, hexano, heptano y octano, y también éter petróleo, hidrocarburos cicloalifáticos, tal como ciclopentano y ciclohexano, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, los xilenos y mesitileno, o mezclas de estos solventes entre sí.

El solvente para la conversión en la etapa (i) preferiblemente comprende por lo menos un solvente aprótico que tiene una unidad estructural de éter, que en particular se seleccionado de éteres alicíclicos y alifáticos, especialmente forman éteres C₃-C₆ alifáticos y éteres alicíclicos C₄-C₆, o una mezcla de los mismos. El solvente para la conversión en la etapa (i) en particular se selecciona de solventes apróticos que tienen una unidad estructural de éter, que en particular se selecciona de éteres alifáticos y alicíclicos, especialmente forman éteres alifáticos C₃-C₆ éters y éteres alicíclicos C₄-C₆, o una mezcla de los mismos. Preferiblemente, THF o dimetoxietano o mezclas de solvente que los comprenden se utilizan como solvente. En una realización particular se utiliza dimetoxietano como solvente. En otra realización particular, se utiliza una mezcla de tetrahidrofurano y dimetoxi etano como un solvente. Si el compuesto II está presente inicialmente en el recipiente de reacción en un solvente, que es preferiblemente dimetoxietano, la base se puede agregar en el mismo solvente o un solvente diferente, seleccionado de THF, éter de dietilo o dimetoxietano.

El solvente puede contener una amida aprótica o urea como un cosolvente, por ejemplo N-metil pirrolidona, N,N-dimetil acetamida, N,N'-dimetil propileno urea (DMPU), N,N,N',N'-Tetrametil urea etc.

La cantidad total del solvente utilizado en la etapa (i) del proceso de acuerdo con la invención está normalmente en el rango de 500 a 6000 g, preferiblemente en el rango de 600 a 5000 g, en particular de 800 a 3000 g, con base en 1 mol del compuesto II.

5 Se da preferencia a utilizar solventes que son esencialmente anhidros, es decir tienen un contenido de agua de menos de 5000 ppm, en particular menos de 2000 ppm, especialmente menos de 1000 ppm. De manera general, el agua contenida en el solvente reaccionará con el compuesto orgánico de magnesio que resulta en una determinada pérdida de base, que se puede compensar al utilizando cantidades mayores del compuesto de orgánico de magnesio.

En general, la reacción de etapa (i) se realiza bajo control de temperatura.

10 La reacción de etapa (i) se puede realizar en cualquier tipo de reactor, por ejemplo un recipiente de reacción, que es operado continuamente o en forma de tanda, o un tubo operado continuamente como zona de reacción. El recipiente de reacción puede ser un recipiente de reacción cerrado o no cerrado, opcionalmente con agitación y/o un dispositivo de enfriamiento. El tubo similar a la zona de reacción puede tener mezcladores dinámicos o estáticos. El reactor también puede ser un micro-reactor.

15 Un perfil de temperatura adecuada para la reacción en la etapa (i) se determina mediante diversos factores, por ejemplo la reactividad del compuesto II utilizado y el tipo de base seleccionada, el tipo de aditivo, solvente o cosolvente, si está presente, y se puede determinar por el experto en la técnica en el caso individual, por ejemplo mediante pruebas preliminares simples. De manera general la desprotonación de la etapa (i) se realizará a una temperatura en el rango de -30 a +50° C, en particular de -20 a +20° C, más preferiblemente bajo enfriamiento de -5 a +10° C.

20 Los reactivos y aditivos, si está presente, en principio se pueden poner en contacto entre sí en cualquier secuencia deseada. Por ejemplo, el compuesto II, opcionalmente se disuelve en un solvente o en forma dispersa, opcionalmente junto con el aditivo, se puede cargar inicialmente y luego la base, opcionalmente en forma disuelta o dispersa, se agrega, o, por el contrario, la base, opcionalmente se disuelve o dispersa en un solvente, 25 opcionalmente junto con el aditivo, se puede cargar inicialmente y mezclar con el compuesto II. Alternativamente, los dos reactivos, opcionalmente junto con el aditivo, también se pueden cargar simultáneamente al reactor.

Se ha encontrado que es apropiado cargar inicialmente el compuesto II, preferiblemente en un solvente, y luego ajustar la mezcla de reacción a una temperatura en el rango de -20 a 50° C, preferiblemente en el rango de -10 a 25° C, dependiendo de las condiciones de reacción del caso individual y en particular dependiendo de la base específica que se va a utilizar. Después de esto la base, opcionalmente en un solvente, se agrega ya sea en forma de etapas, 30 continuamente o en una porción y la reacción se deja continuar durante un periodo, posiblemente a la misma temperatura, a una temperatura elevada o a una temperatura que se eleva gradualmente, en donde el límite superior de la temperatura es el límite superior de los rangos de temperatura descritos anteriormente según se prefiera.

35 Para la conversión en la etapa (i), el compuesto II y la base se ponen en contacto a una temperatura establecida normalmente en el rango de -30 a 50° C, preferiblemente de -20 a 30° C y en particular de -10 a 25° C. Después de eso la conversión se continúa usualmente a la temperatura establecida o al aplicar un gradiente con la temperatura establecida como el límite inferior y un límite superior en el rango de -20 a 35°, preferiblemente de -15 a 30° C y en particular de -5 a 25° C o temperatura ambiente. Se entiende que la temperatura ambiente es de 15 a 28° C, preferiblemente de 20 a 25° C.

40 El producto de reacción obtenido de la conversión en la etapa (i) del proceso de la invención se somete usualmente sin elaboración precedente a la conversión en la etapa (ii) del proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención. Para este fin, normalmente la mezcla de reacción obtenida después de la terminación de la conversión en la etapa (i) se introduce directamente a la conversión en la etapa (ii).

45 La conversión en la etapa (ii) del proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención para preparar un compuesto 1H-pirazol -5- carboxilato N sustituido de la fórmula (I-A) es una carboxilación del producto intermedio obtenido en la etapa (i) del proceso. Esta conversión comprende un ataque electrófilo del átomo de carbono presente en el dióxido de carbono en el átomo de carbono desprotonado en la posición 5 del anillo pirazol del intermedio derivado del compuesto II. Dicho ataque electrófilo resulta en la unión covalente del grupo carboxilato CO₂ y, como una consecuencia, en la formación del compuesto 1H-pirazol -5- carboxilato N sustituido I-A. Esta 50 reacción se efectúa al poner en contacto el intermedio obtenido en la etapa (i) con dióxido de carbono o un equivalente de dióxido de carbono, preferiblemente en un solvente y bajo una atmósfera inerte, utilizando condiciones de reacción adecuadas.

Los equivalentes de dióxido de carbono adecuados son los compuestos que reaccionan de la misma forma conocida como dióxido de carbono o que tiene la capacidad de liberar dióxido de carbono. Estos equivalentes de dióxido de

carbono se pueden utilizar en lugar de dióxido de carbono propiamente dicho, dado que están libres de agua, para evitar reacciones colaterales. Sin embargo, se prefiere dióxido de carbono como reactivo de carboxilación en la etapa (ii).

5 Los reactivos en principio se pueden poner en contacto uno con el otro en cualquier secuencia deseada. Por ejemplo, la mezcla de reacción obtenida de la etapa (i) que incluye el producto intermedio resulta de desprotonación en la etapa (i), opcionalmente se mezcla con la solvente adicional, se puede cargar inicialmente y luego dióxido de carbono sólido o gaseoso, opcionalmente en forma disuelta, se agrega, o se burbujea a través de la mezcla de reacción, o, alternativamente, la atmósfera del recipiente de reacción se intercambia con dióxido de carbono que pone la mezcla de reacción en contacto mediante agitación adecuada. También es posible cargar una solución o dióxido de carbono sólido en el reactor y luego se carga el producto intermedio que resulta de la desprotonación en la etapa (i), preferiblemente como una solución, al reactor.

15 En el caso la mezcla de reacción de etapa (i) se mezcla con solvente adicional antes que se inicie carboxilación en la etapa (ii), dicho solvente adicional es un solvente aprótico que en particular se selecciona de los solventes apróticos orgánicos mencionados aquí anteriormente, especialmente de aquellos mencionados según se prefiera. Preferiblemente, el solvente adicional es esencialmente anhidro, es decir tiene un contenido de agua de menos de 2000 ppm, en particular menos de 1000 ppm.

20 Frecuentemente, el dióxido de carbono o equivalente de dióxido de carbono se introduce en la reacción de la etapa (ii) en forma gaseosa ya sea al burbujear a través de la mezcla de reacción o al cambiar la atmósfera a dióxido de carbono con agitación simultánea vigorosa, o se disuelve en el solvente adecuado que de manera general se selecciona de los solventes apróticos orgánicos apolares mencionados anteriormente. En otras realizaciones se introduce dióxido de carbono en la reacción de etapa (ii) en forma sólida, es decir al agregar dióxido de carbono sólido a la mezcla de reacción, preferiblemente con agitación vigorosa simultánea.

25 De acuerdo con una realización particular de la invención, la carboxilación en la etapa (ii) se efectúa al hacer burbujear dióxido de carbono gaseoso a través de la solución de reacción. Preferiblemente, el dióxido de carbono gaseoso se seco, es decir libre de agua. La presión del gas de dióxido de carbono es de 0.9 a 20 bar, preferiblemente de 0.9 a 10 bar, más preferiblemente de 0.95 a 2 bar, más preferiblemente de 0.95 a 1.1 bar.

30 El progreso de la etapa (ii) de reacción depende del consumo de dióxido de carbono, que se utiliza generalmente en exceso. La determinación del final de esta reacción se hace usualmente al supervisar la entalpía de la reacción. Una vez, ha cesado la reacción exotérmica, la conversión al carboxilato de la fórmula (I-A) se completa y no se necesita más dióxido de carbono para que sea introducido a la mezcla de reacción. La determinación del final de esta reacción también se puede supervisar mediante cromatografía analítica, por ejemplo mediante cromatografía de capa delgada o mediante HPLC.

En general, la conversión en la etapa (ii) se realiza bajo control de temperatura.

35 La reacción de la etapa (ii) se puede realizar en cualquier tipo de reactor, por ejemplo un recipiente de reacción, que se opera continuamente o en forma de tandas, o un tubo operado continuamente como zona de reacción. El recipiente de reacción puede ser un recipiente de reacción cerrado o no cerrado, opcionalmente con agitación y/o un dispositivo de enfriamiento. El tubo similar a la zona de reacción puede tener mezcladores estáticos o dinámicos. El reactor también puede ser un micro-reactor.

40 Un perfil de temperatura adecuado para la reacción en la etapa (ii) se determina mediante diversos factores, en particular el tipo de base que se utiliza en la desprotonación de la etapa (i), la reactividad del intermedio obtenido en la etapa (i) y el reactivo de carboxilación seleccionado, y se puede determinar por el experto en la técnica para cada caso individual mediante mediciones convencionales, tal como pruebas preliminares. De manera general la reacción se realizará a temperaturas que varían de -40 a +80° C, en particular de -20 a +50° C.

45 Frecuentemente, la mezcla de reacción obtenida después de terminación de la etapa (i) se ajusta a una temperatura en el rango de -30 a +60° C, preferiblemente en el rango de -20 a +50° C, si se requiere, y luego se agrega el reactivo de carboxilación, opcionalmente se disuelve en un solvente o en forma gaseosa. La reacción se deja continuar durante un periodo, posiblemente a la misma temperatura, o alternativamente a una temperatura elevada o gradualmente elevada. Preferiblemente, la temperatura es controlada por la velocidad de la adición del reactivo de carboxilación: Cuando la temperatura de reacción se elevará en su mayoría durante la reacción, una velocidad mayor aumentará la temperatura de la mezcla de reacción. La velocidad de adición del reactivo de carboxilación se ajusta en una forma que la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene óptima en donde la reacción procede mientras se evitan reacciones colaterales.

El intermedio de la etapa (i) y el reactivo se ponen en contacto en la etapa (ii) a una temperatura establecida normalmente en el rango de -30 a +60° C, preferiblemente de -20 a +50° C y en particular de -5 a +45° C o

temperatura ambiente. Después de eso la conversión se continua usualmente a la temperatura establecida o al aplicar un gradiente de temperatura con la temperatura establecida como el límite inferior y un límite superior en el rango de -10 a +60° C, preferiblemente de -5 a +50° C y en particular de 0 a +50° C o temperatura ambiente, y luego opcionalmente se deja la reacción proceder a la temperatura de límite superior.

5 La mezcla de reacción obtenida después de la conversión en la etapa (ii), que contiene el compuesto 1H-pirazol -5-carboxilato N sustituido de la fórmula (I-A) como producto, se puede emplear sin la purificación en la siguiente etapa o se puede someter a un procedimiento final introduciéndola a una etapa de reacción posterior. También es posible cambiar el solvente para la siguiente etapa de reacción, incluso en el caso de ausencia de una etapa de purificación. En una realización particular, el solvente utilizado en la etapa previa (ii) por lo menos se retira parcialmente, y, en
10 preparación para la siguiente etapa, la mezcla de reacción del producto crudo se disuelve en un solvente diferente, preferiblemente un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, que se puede clorar, por ejemplo diclorometano, dicloroetano, hexano, ciclohexano, clorobenceno o tolueno o una mezcla de los mismos. En otra realización particular, el solvente de la etapa anterior (ii) no se retira pero la mezcla de reacción, opcionalmente después se lava y/o la filtración se emplea directamente en la etapa posterior.

15 El compuesto 1H-pirazol -5- carboxilato N sustituido de la fórmula (I-A) se puede convertir al cloruro ácido correspondiente (compuesto de cloruro de 1H-pirazol -5- carbonilo N sustituido de la fórmula I) ya sea directamente (etapa ii-a) o por medio del ácido libre I-B (etapa ii-b + ii-c). La conversión directa del carboxilato (I-A) al cloruro ácido (I) de acuerdo con la etapa de cloración (ii-a) se efectúa mediante los mismos métodos como se conoce en la técnica para la preparación de cloruros ácidos a partir de los ácidos, mediante los mismos métodos como se conoce
20 en la técnica para la preparación de cloruros ácidos a partir de los ácidos, al hacer reaccionar el compuesto carboxilato (I-A) con un agente de cloración, por ejemplo cloruro de tionilo, pentacloruro fosforoso, tricloruro fosforoso o cloruro de oxalilo, opcionalmente en la presencia de cantidades catalíticas de una carboxamida polar tal como N,N-dimetilformamida (DMF). Por ejemplo, el documento US 4544654 describe una conversión de una sal de sodio de un ácido carboxílico al cloruro ácido correspondiente, cuyo método se puede aplicar aquí mediante analogía. La etapa de cloración (ii-a) se efectúa preferiblemente en un solvente no polar, por ejemplo un hidrocarburo cicloalifático, alifático o aromático, que se puede clorar, por ejemplo diclorometano, dicloroetano,
25 hexano, ciclohexano, clorobenceno o tolueno. La cloración de la etapa (ii-a) también se puede efectuar en el solvente utilizado para la desprotonación/carboxilación o en una mezcla de estos solventes con los solventes no polares mencionados anteriormente. La cloración de la etapa (ii-a) se efectúa de manera general a una temperatura -5° C a +140° C, o de 0 a 110° C, o preferiblemente de 0 a 25° C. La cloración de la etapa (ii-a) se efectúa preferiblemente de 0 a 25° C utilizando cloruro de oxalilo o de 20 a 110° C utilizando cloruro de tionilo.

La conversión del compuesto 1H-pirazol -5- carboxilato N sustituido de la fórmula (I-A) al ácido carbónico libre correspondiente (I-B), etapa (ii-b), se efectúa mediante acidificación de la solución de reacción, por ejemplo mediante la adición de ácidos acuosos, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o similares. El
35 compuesto ácido resultante I-B se puede aislar o emplear en la siguiente etapa de reacción sin purificación. Preferiblemente, el compuesto de ácido I-B se purifica por lo menos mediante desarrollo en medio acuoso y se aísla de la fase orgánica después de secado.

La conversión del compuesto de ácido 1H-pirazol -5- carbónico N sustituido de la fórmula (I-B) al cloruro ácido correspondiente (compuesto de cloruro de 1H-pirazol -5- carbonilo N sustituido de la fórmula I), etapa (ii-c), se efectúa mediante métodos de preparación estándar de cloruros ácidos, como se describe por ejemplo en Organikum, Wiley-VCH, Weinheim, 21st ed. 2001, p. 498, por ejemplo al hacer reaccionar I-B con un agente de cloración, por ejemplo cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, opcionalmente en la presencia de cantidades catalíticas de una carboxamida polar tal como DMF. La etapa de cloración (ii-c) se efectúa preferiblemente en un solvente no polar, por ejemplo un hidrocarburo alifático, cicloalifático o aromático, que se puede clorar, por ejemplo
45 diclorometano, dicloroetano, hexano, ciclohexano, clorobenceno o tolueno y especialmente en tolueno. La etapa de cloración (ii-c) se efectúa preferiblemente a una temperatura de -5° C a +140° C o de 0 a 110° C, en particular de 0 a 25° C utilizando cloruro de oxalilo o de 20 a 110° C utilizando cloruro de tionilo.

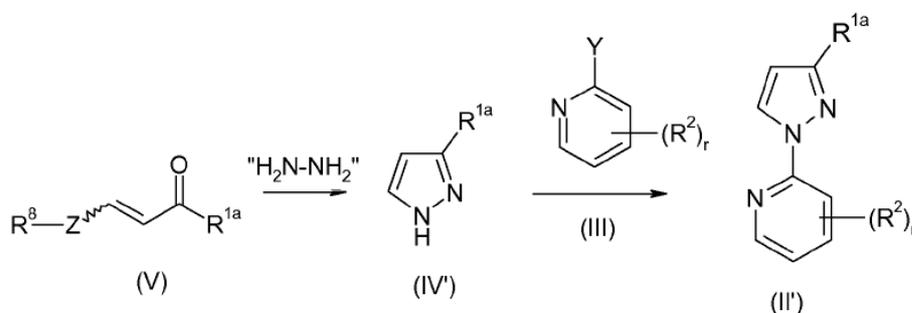
La mezcla de reacción obtenida después de la conversión en la etapa (ii-a) o (ii-b + ii-c), que contiene el compuesto de cloruro de 1H-pirazol -5- carbonilo N sustituido de la fórmula (I) como producto, se puede someter a un procedimiento final antes de introducirla a una etapa de reacción posterior. Sin embargo, también es posible utilizar el producto crudo de la mezcla de reacción obtenida de la reacción de I-A o I-B con el agente de cloración, opcionalmente después de filtración. El tratamiento final se efectúa normalmente se efectúa por medios no acuosos bien conocidos en la técnica que se aplica para reacciones similares. Preferiblemente, la mezcla de reacción, opcionalmente después de mezclarla con un solvente aprótico no polar, que usualmente es un éter alifático, un éter acíclico, un hidrocarburo alifático o cicloalifático, hidrocarburo aromático o una mezcla de los solventes mencionados anteriormente, en particular ciclohexano o tolueno y específicamente tolueno, se realiza al filtrar los sólidos que puedan estar presentes. Los sólidos filtrados, si están presentes, se lavan con el solvente, el filtrado combinado se concentra mediante evaporación y el residuo se extrae con un solvente no polar aprótico que normalmente es igual como el mencionado anteriormente. Los sólidos no disueltos se pueden filtrar de nuevo, se lavan con el solvente y el
60 producto se aísla del filtrado resultante, por ejemplo al retirar los solventes por medio de evaporación o destilación o

al inducir cristalización, opcionalmente después de concentración del filtrado. El compuesto I bruto de cloruro de 1H-pirazol-5-carbonilo N sustituido de esta forma obtenido se puede utilizar directamente en la etapa (iii) del proceso de acuerdo con el segundo aspecto de la invención o enviar para otros usos. Alternativamente, se puede retener para uso posterior o adicionalmente se purifica antes de eso. Para purificación adicional, es posible utilizar uno o más métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo recristalización, destilación, sublimación, fusión de zona, cristalización por fusión o cromatografía. Sin embargo se prefiere someter el compuesto II a una etapa sintética posterior en la forma de materia prima obtenida directamente después del procedimiento final.

Los compuestos de la fórmula (II) se conocen por ejemplo de los documentos WO 2003/015519 o WO 2003/106427 o se pueden preparar mediante analogía a los métodos descritos allí o en los documentos WO 2008/126858, WO 2008/126933, WO 2008/130021, WO 2007/043677 y Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2005, 15, 4898-4906.

De acuerdo con realizaciones adicionales de la invención los compuestos de la fórmula (II'), que difieren de los compuestos de la fórmula (II) al tener un sustituyente R^{1a} en lugar de un sustituyente R^1 , por ejemplo se puede preparar mediante la secuencia de reacción descrita en el siguiente esquema 1.

Esquema 1:



En el esquema 1, las variables r y R^2 son como se definió anteriormente. Las variables Z , Y , R^{1a} y R^8 tienen los siguientes significados:

Z es O o S o NR^9 ;

Y es un grupo saliente adecuado tal como halógeno, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, alquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, haloalquiltio $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{S(O)}\text{R}^b$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^b$, $-\text{OS(O)}\text{R}^b$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^b$ y $-\text{NO}_2$, en donde R^b tiene uno de los significados dados para R^b anterior, y en donde R^b es en particular alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ o fenilo, que no es sustituido o que lleva 1, 2 o 3 radicales seleccionados de halógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y en donde Y es en particular halógeno, $-\text{S(O)}_2\text{R}^b$ o $-\text{OS(O)}\text{R}^b$, en donde R^b es como se definió anteriormente, y en donde R^b es en particular alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^{1a} tiene uno de los significados dados para R^1 , como se define aquí y en las reivindicaciones, con la excepción de halógeno, ciano y $-\text{SF}_5$ y en donde R^{1a} en particular se selecciona de fluoroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, CBrF_2 y fluoroalcoxilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, tal como CH_2OCHF_2 , y especialmente seleccionado del grupo que consiste de CF_3 , CHF_2 , CBrF_2 y CH_2OCHF_2 ;

R^8 se selecciona del grupo que consiste de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y halocicloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y en donde R^8 es en particular alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^9 si está presente, se selecciona del grupo que consiste de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y ciclohaloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, con preferencia para R^9 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o

para Z es la unidad estructural $\text{NR}^9\text{-Z-R}^8$ también puede formar un radical heterocíclico unido a N saturado de 5 a 7 miembros, que además del átomo de nitrógeno puede tener un heteroátomo adicional o unidad estructural de heteroátomo como miembro del anillo, en donde el heteroátomo adicional o unidad estructural de heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O, S y N-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$), ejemplos de dichos radicales heterocíclicos incluyen 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-metil-4-piperazinilo, 4-morfolinilo y 4-tiomorfolinilo.

La reacción del esquema 1 es particularmente exitosa, si las variables r , Z , Y , R^8 , R^{1a} y R^2 por sí mismas y en particular en combinación tienen los siguientes significados:

r es 1;

Z es O;

Y es halógeno, $-S(O)_2R^b$ o $-OS(O)R^b$, en donde R^b es como se definió anteriormente, y en donde R^b es en particular alquilo C_1-C_4 ;

R^b es alquilo C_1-C_6 ;

5 R^{1a} se selecciona del grupo que consiste de fluoroalquilo C_1-C_4 , $CBrF_2$ y fluoroalcoxilalquilo C_1-C_4 , tal como CH_2OCHF_2 , y en particular seleccionado del grupo que consiste de CF_3 , CHF_2 , $CBrF_2$ y CH_2OCHF_2 ;

10 R^2 se selecciona del grupo que consiste de halógeno y fluoroalquilo C_1-C_4 , en particular seleccionado del grupo que consiste de halógeno y CF_3 , con particular preferencia dada a los compuestos de la fórmula III, en donde r es 1 y en donde R^2 se ubica en la posición orto con respecto al punto de unión del sustituyente Y. En este caso, R^2 en particular se selecciona del grupo de halógeno y fluoroalquilo C_1-C_4 , especialmente seleccionado del grupo que consiste de halógeno y CF_3 , y más particularmente R^2 es cloro.

15 De esta forma, en una primera etapa el proceso de esquema 1 comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula V con hidrazina o hidrato de hidrazina o una sal del mismo. En una segunda etapa de esta forma se obtiene el compuesto pirazol de la fórmula IV' se hace reaccionar con un compuesto III piridinio para producir el compuesto de la fórmula (II'). Las reacciones de la primera y la segunda etapa se pueden realizar mediante analogía a los métodos descritos en los documentos WO 2008/126858, WO 2008/126933, WO 2008/130021, WO 2007/043677 y Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2005, 15, 4898-4906.

20 De acuerdo con la primera reacción descrita en el esquema 1, un compuesto de la fórmula V se hace reaccionar con hidrazina o hidrato de hidrazina o una sal del mismo. La reacción se logra usualmente al poner en contacto el compuesto de la fórmula V con hidrazina o hidrato de hidrazina o una sal del mismo en un solvente.

25 Los solventes adecuados incluyen agua y solventes orgánicos próticos polares y mezclas de los mismos. Ejemplos de solventes próticos polares adecuados, que se pueden utilizar en la etapa 1 del esquema 1 son en particular alcoholes, tal como alcanoles C_1-C_4 , alcandioles C_2-C_4 , por ejemplo etilenglicol o propilenglicol, di- y tri-éteres alquilenos C_2-C_3 , tal como dietilenglicol o trietilenglicol, mono- alquiléteres C_1-C_4 , en particular monometiléteres de alcandioles C_2-C_4 , por ejemplo etilenglicol monometil éter, o mono- alquiléteres C_1-C_4 , en particular monometiléteres de di- o tri- éteres alquilenos C_2-C_3 y mezclas de los mismos. Los solventes orgánicos preferidos se seleccionan del grupo de alcanoles C_1-C_4 en particular se da preferencia a etanol.

La hidrazina o sal de hidrazina se emplea preferiblemente en una cantidad de 0.7 a 10 mol, preferiblemente de 0.9 a 5 mol y en particular de 1 a 3 mol por mol del compuesto de la fórmula (V).

30 Se ha encontrado ventajoso llevar a cabo la primera reacción de esquema 1 en la presencia de un ácido. El ácido se puede utilizar en cantidades catalíticas o estequiométricas. La cantidad de ácido se puede utilizar preferiblemente en cantidades catalíticas, en particular en una cantidad de 0.001 a 0.2 mol, especialmente en una cantidad de 0.01 a 0.1 mol por mol del compuesto V pero también es posible utilizar el ácido en cantidades mayores. Los ácidos adecuados son en particular ácidos fuertes tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, o ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácidos alquilsulfónicos o ácidos arilsulfónicos. Es posible agregar la base en forma separada pero también es posible agregar el ácido al utilizar una sal de hidrazina con un ácido fuerte, por ejemplo al utilizar mono- o diclorhidrato de hidrazina.

40 La reacción de acuerdo con la primera reacción descrita en el esquema 1 se realiza de manera general a una temperatura en el rango de 0 a 150° C, preferiblemente de 10 a 120° C. En principio, la temperatura de reacción puede ser tan alta como el punto de ebullición de la mezcla de reacción a la presión de reacción dada. La presión de reacción es de manera general no crítica y puede variar de 0.9 a 2 bar, en particular de 0.9 a 1.5 bar y especialmente de 0.9 a 1.1 bar.

45 El pirazol obtenido de esta forma se puede aislar de la mezcla de reacción mediante técnicas convencionales, por ejemplo mediante destilación o extracción. El ácido, si está presente, se puede neutralizar antes de aislamiento del compuesto pirazol pero también es posible aislar el compuesto pirazol de la mezcla de reacción ácida, por ejemplo mediante destilación.

De acuerdo con la segunda reacción descrita en el esquema 1, un compuesto de la fórmula (III) se hace reaccionar con el compuesto pirazol IV. La cantidad del compuesto IV es de manera general de 0.8 a 1.2 mol, en particular de 0.9 a 1.1 mol por mol del compuesto III.

50 La reacción se logra usualmente al poner en contacto el compuesto de la fórmula (IV) con el compuesto III en un solvente. En realizaciones particulares de la invención, la segunda reacción descrita en el esquema 1 se lleva a cabo

en un solvente orgánico aprótico o una mezcla de solventes apróticos orgánicos. Ejemplos de solventes apróticos adecuados son alcanos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o 1,2- dicloroetano, hidrocarburos aromáticos, tales como tolueno, xilenos o clorobenceno, éteres de cadena abierta, tal como dietiléter, metil-tert-butil éter, diisopropil éter o metil-isobutil éter, éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 2-metilo tetrahidrofurano, N,N-di- alquilamidas C₁-C₄- de ácidos carboxílicos alifáticos tales como N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, N- alquilo C₁-C₄- lactamas tales como N-metil pirrolidinona, sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido, nitrilos como acetonitrilo o propionitrilo y piridinas tales como piridina, 2,6-dimetilpiridina o 2,4,6-trimetilpiridina. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico polar, en particular en un solvente seleccionado de N,N-di- alquilamidas C₁-C₄ de ácidos carboxílicos alifáticos tales como N,N-dimetil formamida o N,N-dimetil acetamida, y N- alquilo C₁-C₄ lactamas tal como N-metil pirrolidinona.

Se ha encontrado ventajoso llevar a cabo la segunda reacción de esquema 1 en la presencia de una base. La base se puede utilizar en cantidades catalíticas o cantidades estequiométricas. La cantidad de base se puede utilizar preferiblemente en por lo menos casi cantidades estequiométricas, por ejemplo en una cantidad de 0.9 a 5 mol en particular en una cantidad de 1 a 2 mol por mol del compuesto IV. Las bases adecuadas son en particular bases oxo. Las bases oxo adecuadas incluyen pero no se limitan a hidróxidos, en particular hidróxidos de metal alcalino tal como hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos, en particular carbonatos de metal alcalino, tal como carbonatos de litio, sodio o de potasio, hidrogen carbonatos, en particular hidrogeno carbonatos de metal alcalino, tal como hidrogeno carbonatos de litio, sodio o potasio, fosfatos o hidrogenfosfatos, en particular fosfatos de metal alcalino o hidrogenfosfatos, tal como fosfato de litio, sodio o potasio, o litio, hidrogen fosfato de sodio o potasio, alcóxidos, en particular alcóxidos de metal alcalino tales como metóxido de sodio o potasio, etóxido de sodio o potasio o tert-butanolato de sodio o potasio, carboxilatos, en particular carboxilatos de metal alcalino, tal como litio, formiato de sodio o potasio, litio, acetato de sodio o potasio o litio, propionato de sodio o potasio. Las bases de amina adecuadas incluyen pero no se limitan a amoniaco y aminas orgánicas, en particular aminas alifáticas o cicloalifáticas, por ejemplo di- alquilaminas C₁-C₄, tri- alquilaminas C₁-C₄, cicloalquilaminas C₃-C₆, cicloalquilo C₃-C₆- di- alquilaminas C₁-C₄ aminas cíclicas tales como dimetilamina, dietilamina, diisopropilamina, ciclohexilamina, dimetilciclohexilamina, trimetilamina, dietilamina o trietilamina, piperidina y N-metilpiperidina. Las bases preferidas son carbonatos de metal alcalino, especialmente carbonato de sodio, potasio y cesio.

La reacción de acuerdo con la segunda reacción descrita en el esquema 1 se realiza de manera general a una temperatura en el rango de 50 a 200° C, preferiblemente de 80 a 180° C. En principio la temperatura de reacción puede ser tan alta como el punto de ebullición de la mezcla de reacción a la presión de reacción dada. La presión de reacción es de manera general no crítica y puede variar de 0.9 a 2 bar, en particular de 0.9 a 1.5 bar y especialmente de 0.9 a 1.1 bar.

El compuesto de la fórmula (II') formado en esta reacción se puede aislar de la mezcla de reacción mediante métodos habituales, por ejemplo mediante destilación o mediante cristalización o precipitación a partir de la mezcla de reacción, preferiblemente después que se han retirado subproductos insolubles. El compuesto de la fórmula II' también se puede aislar de la mezcla de reacción mediante la adición de agua a la mezcla de reacción y extraer de esta forma mezclas obtenidas con un solvente adecuad. Los solventes adecuados para propósitos de extracción son esencialmente inmiscibles con agua y son capaces de disolver cantidades suficientes del compuesto II'. También es posible concentrar la mezcla de reacción al destilar el solvente, mezclar de esta forma el residuo obtenido con agua y extraer de esta forma la mezcla obtenida con un solvente adecuado. Ejemplos de solventes adecuados son hidrocarburos alifáticos, tales como alcanos, por ejemplo pentano, hexano o heptano, hidrocarburos cicloalifáticos, tales como cicloalcanos, por ejemplo ciclopentano o ciclohexano, alcanos halogenados, tal como cloruro de metileno o cloroformo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, los xilenos o clorobenceno, éteres de cadena abierta, tal como dietiléter, metil-tert-butil éter o metilisobutil éter, o ésteres, tal como acetato de etilo o propionato de etilo.

El producto aislado II' adicionalmente se puede purificar, por ejemplo mediante cristalización o destilación. Sin embargo, frecuentemente, el producto se obtiene listo una pureza que no requiere etapas de purificación adicionales.

Los compuestos vinil (tio)éter de la fórmula V están comercialmente disponibles a gran escala o se producen fácilmente utilizando métodos estándar de química orgánica, con la que un experto está familiarizado. De forma similar, los compuestos de la fórmula (III) están fácilmente disponibles o se pueden preparar mediante analogía a métodos de rutina de química orgánica.

En la etapa (iii) del proceso de acuerdo con el segundo aspecto de la invención para preparar un compuesto sulfimina de la fórmula (VI), un compuesto de la fórmula (VII) se hace reaccionar con un compuesto pirazol de la fórmula (I) para producir un compuesto de la fórmula (VI). La reacción de la etapa (iii) se puede llevar a cabo mediante analogía a reacciones de amidación convencional de cloruros de ácido carboxílico con aminas aromáticas como se describe por ejemplo en los documentos WO 2003/015519, WO 2006/062978, WO 2008/07158 o WO 2009/111553. De forma sorprendente, el grupo N=S(O)₁R⁶R⁷ no interfiere con la reacción de amidación. A diferencia, los compuestos de la fórmula VI, se pueden obtener en altos rendimientos con alta pureza.

Usualmente, los compuestos de la fórmula (VII) y los compuestos de la fórmula (I) se emplean preferiblemente en cantidades estequiométricas o cantidades casi estequiométricas. De manera general, la relación molar relativa de los compuestos de la fórmula (VII) para los compuestos de la fórmula (I) estarán en un rango de 1.1 : 1 a 1 : 2, preferiblemente de 1.1 : 1 a 1 : 1.2 y en particular de 1.05 : 1 a 1 : 1.1.

- 5 Se ha encontrado ventajoso llevar a cabo la reacción de la etapa (iii) en la presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen bases que son solubles o insolubles en el medio de reacción. La base se puede utilizar en cantidades catalíticas o estequiométricas. La cantidad de base puede estar preferiblemente en el rango de 0.9 a 2 mol, en particular de 1 a 1.8 mol por mol del compuesto I.

10 Las bases adecuadas incluyen pero no se limitan a bases oxo y bases amina. Las bases oxo adecuadas incluyen pero no se limitan a carbonatos, en particular carbonatos de metal alcalino, tal como carbonato de litio, sodio o potasio, fosfatos, en particular fosfatos de metal alcalino, tal como fosfato de litio, sodio o potasio. Las bases de amina adecuadas incluyen pero no se limitan a aminas orgánicas terciarias, en particular aminas terciarias alifáticas o cicloalifáticas, por ejemplo tri- alquilaminas C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆-di- alquilaminas C₁-C₄, aminas cíclicas terciarias y piridinas tales como dimetilciclohexilamina, trimetilamina, trietilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolino, 15 piridina, 2,6-dimetilpiridina, 2,4,6-trimetilpiridina o quinolina. Las bases preferidas son carbonatos de metal alcalino, tal como carbonato de litio, sodio o potasio y aminas terciarias en particular trietilamina, piridina, 2,6-dimetilpiridina o 2,4,6-trimetilpiridina.

Además de o en lugar de la base, se puede utilizar un catalizador de amidación. Los catalizadores de amidación adecuados son dialquilaminopiridinas tales como 4-(N,N-dimetilamino)piridina (4-DMAP). El catalizador se emplea 20 usualmente en cantidades de 0.001 a 1 mol, en particular de 0.005 a 0.2 mol, especialmente de 0.01 a 0.1 mol por mol del compuesto de la fórmula (I).

En realizaciones particulares de la invención, la reacción de la etapa (iii) se lleva a cabo en un solvente orgánico o una mezcla de solvente orgánicos. Los solventes adecuados para llevar a cabo la reacción de la etapa (iii) son 25 preferiblemente solventes apróticos y mezclas de los mismos. Ejemplos de solventes apróticos son hidrocarburos alifáticos, tales como alcanos, por ejemplo pentano, hexano o heptano, octano, hidrocarburos cicloalifáticos, tales como cicloalcanos, por ejemplo ciclopentano o ciclohexano, alcanos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo o 1,2- dicloretano, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, los xilenos, mesitileno o clorobenceno, éteres de cadena abierta, tales como dietiléter, metil-tert-butil éter, diisopropil éter o metil-isobutil éter, éteres cíclicos, tal como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o 2-metil tetrahydrofurano, nitrilos, tal como acetonitrilo o 30 propionitrilo, las piridinas mencionadas anteriormente tales como piridina, 2,6-dimetilpiridina o 2,4,6-trimetilpiridina, N,N-di- alquilamidas C₁-C₄- de ácidos carboxílicos alifáticos tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, y N- alquil C₁-C₄- lactamas tales como N-metil pirrolidinona. Los solventes preferidos particulares para llevar a cabo la reacción de la etapa (iii) son ciclohexano, diclorometano, clorobenceno, tolueno, piridina, tetrahydrofurano y N,N-dimetil formamida, y mezclas de los mismos.

35 La reacción de acuerdo con la etapa (iii) del proceso de la invención se realiza de manera general a una temperatura en el rango de de -40 a +150° C, preferiblemente de 0 a 110° C y más preferiblemente de 20 a 80° C. En principio la temperatura de reacción puede ser tan alta como el punto de ebullición de la mezcla de reacción a la presión de reacción dada, pero se mantiene preferiblemente a los valores inferiores indicados. La presión de reacción es de manera general no crítica y puede variar de 0.9 a 2 bar, en particular de 0.9 a 1.5 bar y especialmente de 0.9 a 1.1 40 bar.

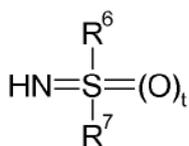
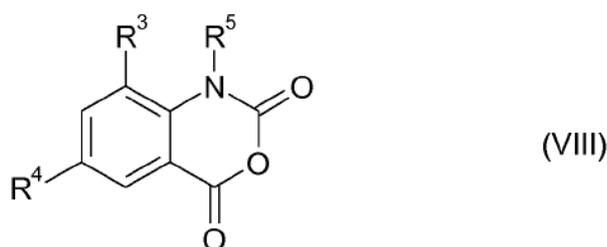
La reacción de la etapa (iii) se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (VII) con una cantidad adecuada de un compuesto de la fórmula (I) bajo las condiciones de reacción anteriores. La reacción se puede 45 realizar por ejemplo en la siguiente forma: una solución o una suspensión de la base y del compuesto de la fórmula (VII) en un solvente orgánico adecuado se carga a un recipiente de reacción adecuado. A esta mezcla, se agrega el compuesto de la fórmula (I), preferiblemente como una solución o suspensión en un solvente orgánico. La adición del compuesto de la fórmula (I) se puede hacer como una única porción o preferiblemente continuamente o en varias porciones. A la mezcla resultante, se puede agregar el catalizador, si se desea. El catalizador se puede agregar casi solo, en la solución o como una suspensión en un solvente orgánico adecuado.

50 El compuesto de la fórmula (VI) formado en la reacción de la etapa (iii) se puede aislar de la mezcla de reacción mediante métodos habituales, por ejemplo mediante el retiro de la base de la mezcla de reacción ya sea mediante filtración o extracción con agua, seguido por concentración al destilar el solvente. Alternativamente, la mezcla de reacción se puede diluir con agua y se enfría a una temperatura entre -30 y +30° C para precipitar el compuesto de amida del solvente o mezcla de solvente. El compuesto VI amida precipitado se puede separar de la mezcla de reacción líquida por medios convencionales, por ejemplo mediante filtración, centrifugación etc. El compuesto de 55 amida de la fórmula VI también se puede aislar de la mezcla de reacción mediante la adición de agua a la mezcla de reacción y extraer de esta forma las mezclas obtenidas con un solvente adecuado. Los solventes adecuados para propósitos de extracción son esencialmente inmiscibles con agua y son capaces de disolver cantidades suficientes del compuesto VI. También es posible concentrar la mezcla de reacción al destilar el solvente, mezclar de esta

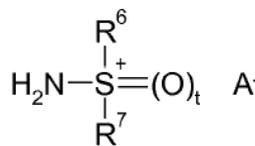
forma el residuo obtenido con agua y extraer de esta forma la mezcla obtenida con un solvente adecuado. Ejemplos de solventes adecuados son hidrocarburos alifáticos, tales como alcanos, por ejemplo pentano, hexano o heptano, hidrocarburos cicloalifáticos, tales como cicloalcanos, por ejemplo ciclopentano o ciclohexano, alcanos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, los xilenos o clorobenceno, éteres de cadena abierta, tal como dietiléter, diisopropil éter, di-N- propil éter, di-N- butil éter, metil-tert-butil éter, etil-tert.-butil éter o metil-isobutil éter, o ésteres, en particular alquil C₁-C₄ ésteres de ácido acético o ácido propiónico tal como acetato de etilo, butil acetato o propionato de etilo.

El compuesto de esta forma obtenido de la fórmula (VI) se puede purificar adicionalmente, por ejemplo mediante cristalización o mediante cromatografía o mediciones combinadas. Sin embargo, frecuentemente, el producto se obtiene listo en una pureza que no requiere etapas de purificación adicional.

La invención se relaciona con un proceso para preparar un compuesto de la fórmula (VII). Este proceso se denomina aquí adelante "proceso VII". De acuerdo con una primera realización, el proceso VII comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) con un compuesto de la fórmula (IX). De acuerdo con una segunda realización, el proceso VII comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIII) con un compuesto de la fórmula (X).



(IX)



(X)

en donde R³, R⁴, R⁵, t, R⁶ y R⁷ son como se define aquí y en las reivindicaciones y en donde A⁻ es un equivalente de un anión que tiene un pK_B de por lo menos 10, según se determina bajo condiciones estándar (298 K; 1.013 bar) en agua.

Para la conversión en el proceso VII particular se da preferencia a los compuestos de la fórmula (VIII) en donde R⁵ es como se define aquí y en las reivindicaciones y en donde R³ tiene uno de los significados dados aquí y en las reivindicaciones o es hidrógeno, y R⁴ tiene uno de los significados dados aquí y en las reivindicaciones o es hidrógeno. Preferiblemente, el radical R³ y R⁴ en la fórmula (VIII) son independientemente uno del otro, seleccionados del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄ y ciano, es posible que R³ y R⁴ son idénticos o diferentes.

En el proceso VII de la presente invención, se da preferencia a los compuestos de las fórmulas (IX) y (X), en donde la variable t es 0 y en donde R⁶ y R⁷, independientemente uno del otro, se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, haloalquenilo C₂-C₆, en donde alquilo, alquenilo y cicloalquilo se pueden sustituir opcionalmente por uno o más, por ejemplo 1 o 2 radicales R^a, en donde R^a es como se definió anteriormente y en particular tiene uno de los significados preferidos dados anteriormente para R^a. Se da particular preferencia a los compuestos de las fórmulas (IX) y (X), en donde la variable t es 0 y en donde R¹ y R², independientemente uno del otro, se seleccionan más preferiblemente del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆- alquilo C₁-C₄.

De forma similar, se da preferencia a los compuestos de las fórmulas (IX) y (X), en donde la variable t es 0 y en donde R¹ y R² juntos representan un alquilenilo C₄-C₆ o grupo alquenilenilo C₄-C₆ formando juntos con el átomo de azufre al que se unen un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5, 6 o 7 miembros, en donde 1 o 2 de los grupos CH₂ en la cadena alquilenilo C₄-C₆ o 1 o 2 de cualquiera de los grupos CH₂ o CH en la cadena alquenilenilo C₄-C₆ se puede reemplazar por 1 o 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de O, S, N y NH. También se da particular preferencia a los compuestos de las fórmulas (IX) y (X), en donde la variable t es 0 y

en donde R¹ y R² juntos representan preferiblemente un grupo alquileo C₄-C₆ formando juntos con el átomo de azufre al que se unen un anillo saturado de 5, 6 o 7 miembros.

5 En los compuestos de la fórmula (X), A- es un equivalente de un anión que tiene un pK_B de por lo menos 10, según se determina bajo condiciones estándar (298 K; 1.013 bar) en agua. En este contexto "equivalente" significa la cantidad de anión requerida para lograr electroneutralidad. Por ejemplo, si el anión lleva una carga negativa el equivalente es 1, mientras si el anión lleva dos cargas negativas el equivalente es 1/2. Los aniones adecuados son aquellos, que tienen una constante de basicidad pK_B de por lo menos 10, en particular por lo menos 12 según se determina bajo condiciones estándar (298 K; 1.013 bar) en agua. Los aniones adecuados incluyen iones inorgánicos tales como SO₄²⁻, HSO₄⁻, Cl, ClO₄⁻, BF₄⁻, PF₆⁻, HPO₄⁻, y aniones orgánicos tales como metilsulfonato, trifluorometilsulfonato, trifluoroacetato, fenilsulfonato, toluenosulfonato, mesitileno sulfonato y similares.

10 En el proceso VII, los compuestos de las fórmulas (IX) o (X), respectivamente, se emplean normalmente en una cantidad de 0.9 a 2 mol, preferiblemente de 0.9 a 1.5 mol, más preferiblemente de 0.9 a 1.2 mol y en particular de 0.95 a 1.1 mol por mol del compuesto de la fórmula (XIII) utilizado en el proceso VII.

15 Se ha encontrado ventajoso llevar a cabo la reacción del proceso VII en la presencia de una base. Las bases adecuadas incluyen bases que son solubles o insolubles en el medio de reacción. La base se puede utilizar en cantidades catalíticas o estequiométricas. La cantidad de base puede estar preferiblemente en el rango de 0.1 a 2 mol, en particular de 0.9 a 1.5 mol por mol del compuesto VIII o en el rango de 0.1 a 2 mol, en particular de 0.9 a 1.5 mol por mol del compuesto IX o X. En una realización particular la base se utiliza en una cantidad de por lo menos 0.9 mol, en particular por lo menos 1 mol, por ejemplo de 0.9 a 2 mol, en particular de 1 a 1.5 mol por mol del compuesto VIII, en particular, si se utiliza un compuesto de la fórmula (X).

20 Las bases adecuadas incluyen pero no se limitan a bases oxo y bases amina. Las bases oxo adecuadas incluyen pero no se limitan a aquellas mencionadas en el contexto con la reacción de esquema 1 aquí anteriormente. Las bases preferidas son bases oxo, en particular de alcóxidos de metal alcalino, que también se denominan alcanolatos de metal alcalino, especialmente alcanolatos de sodio y potasio tal como metóxidos de sodio, metóxido de potasio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, tertbutanolato de sodio o tert-butanolato de potasio. También se pueden utilizar mezclas de bases oxo y bases amina. De forma similar se prefieren bases que se seleccionan de las bases de amina mencionadas anteriormente, en particular de las aminas terciarias mencionadas anteriormente.

25 En realizaciones particulares de la invención, la reacción de proceso VII se lleva a cabo en un solvente orgánico o una mezcla de solvente orgánicos. Los solventes adecuados para llevar a cabo la reacción VII pueden ser solventes próticos o solventes apróticos y mezclas de los mismos, se prefieren con solventes apróticos. Ejemplos de solventes apróticos son hidrocarburos alifáticos, tal como alcanos, por ejemplo pentano, hexano o heptano, hidrocarburos cicloalifáticos, tales como cicloalcanos, por ejemplo ciclopentano o ciclohexano, alcanos halogenados, tal como cloruro de metileno, cloroformo o 1,2- dicloroetano, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, los xilenos o clorobenceno, éteres de cadena abierta, tal como dietiléter, metil-tert-butil éter, diisopropil éter o metil-isobutil éter, éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 2-metilo tetrahidrofurano, ésteres, en particular los alquil C₁-C₄ acetatos y propionatos mencionados anteriormente tales como acetato de etilo, butil acetato o etil propionato, carbonatos alifáticos o alicíclicos tal como carbonato de dietil, carbonato de etileno (1,3-dioxolan-2-on) o carbonato de propileno (4 -metil- 1,2- dioxolan-2-on). Los solventes apróticos adecuados también pueden ser piridinas tal como piridina, 2,6-dimetilpiridina o 2,4,6-trimetilpiridina, N,N-di- alquilamidas C₁-C₄ de ácidos carboxílicos alifáticos tales como N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, y N- alquil C₁-C₄- lactamas tales como N-metilo pirrolidinona. Ejemplos para solventes próticos polares son alcanoles C₁-C₄, tal como metanol, etanol, propanol o isopropanol, alcandioles C₂-C₄, tales como etilenglicol o propilenglicol, alcanoles éter, tal como dietilenglicol, sulfóxidos, tal como dimetil sulfóxido, y mezclas de los mismos. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en un solvente aprótico o una mezcla de solventes apróticos.

45 La reacción de acuerdo con el proceso VII se realiza de manera general a una temperatura en el rango de -40 a +150° C, preferiblemente de 0 a 110° C y más preferiblemente de 0 a 80° C. En principio la temperatura de reacción puede ser tan alta como el punto de ebullición de la mezcla de reacción a la presión de reacción dada, pero se mantiene preferiblemente a los valores menores indicados. De manera general la presión de reacción no es crítica y puede variar de 0.9 a 2 bar, en particular de 0.9 a 1.5 bar y especialmente de 0.9 a 1.1 bar.

50 La reacción del proceso VII se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto VIII con una cantidad adecuada de un compuesto de las fórmulas (IX) o (X) bajo las condiciones de reacción anterior. La reacción se puede realizar por ejemplo en la siguiente forma: una solución o una suspensión del compuesto de la fórmula (VIII) en un solvente orgánico adecuado se agrega a un recipiente de reacción adecuado. A esta mezcla, el compuesto de las fórmulas (IX) o (X) se agrega, preferiblemente como una solución o suspensión en un solvente orgánico. La adición del compuesto IX o X se puede hacer como una parte única o preferiblemente continuamente o en diversas porciones. A la mezcla resultante, la base se puede agregar, si se desea. La base se puede agregar casi neta, en la solución o como una suspensión en un solvente orgánico adecuado. La adición de la base se puede hacer como una parte

única o preferiblemente continuamente o en varias porciones. También es posible agregar el compuesto y, si se desea, la base al mismo tiempo.

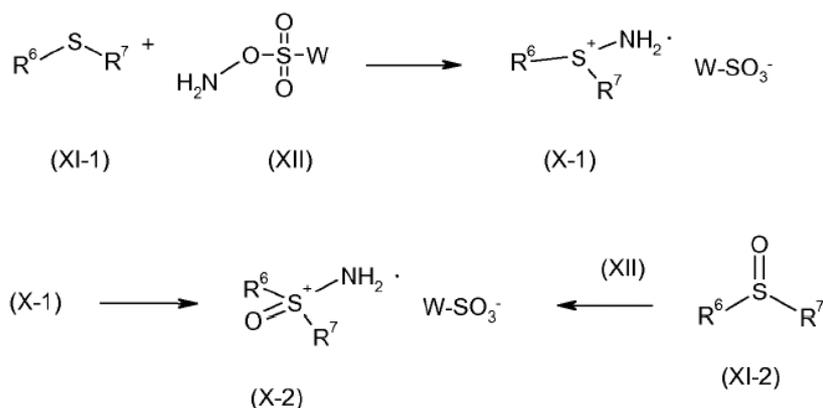
5 El compuesto de la fórmula (VII) formado en la reacción del proceso VII se puede aislar de la mezcla de reacción mediante métodos habituales, por ejemplo mediante la adición de agua y extracción posterior con un solvente adecuado, seguido por concentración mediante destilación del solvente. Los solventes adecuados para propósitos de extracción son esencialmente inmiscibles con agua y capaces de disolver el compuesto de la fórmula VII. Ejemplos son hidrocarburos alifáticos, tal como alcanos, por ejemplo pentano, hexano o heptano, ciclohidrocarburos alifáticos, tal como cicloalcanos, por ejemplo ciclopentano o ciclohexano, alcanos halogenados, tal como cloruro de metileno o cloroformo, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, los xilenos o clorobenceno, éteres de cadena abierta, tal como dietiléter, metil-tert-butil éter o metil-isobutil éter, o ésteres, tales como acetato de etilo o propionato de etilo.

10 El producto aislado se puede purificar adicionalmente, por ejemplo mediante cristalización o mediante cromatografía o mediciones combinadas. Sin embargo, frecuentemente, el producto se obtiene listo en una pureza que no requiere etapas de purificación adicional.

15 Los compuestos de las fórmulas (IX) y (X) se conocen de la técnica anterior, por ejemplo del documento WO 2007/006670; WO 2008/141843; Y. Tamura et al, Tetrahedron 1975, 31, 3035-3040; Fujii et al., Heteroatom Chemistry 2004, 15(3), 246-250; Johnson et al., J. Org. Chem. 1989, 54, 986-988; Yoshimura et al., J. Org. Chem. 1976, 41, 1728-1733; Appel et al., Chem. Ber. 1962, 95, 849-854 y Chem. Ber. 1966, 99, 3108-3117; o de Young et al, J. Org. Chem. 1987, 52, 2695-2699; o se pueden preparar mediante analogía a los métodos descritos allí o mediante analogía a los métodos descritos en el documento WO 2008/141843, US 6,136,983 y la literatura citada aquí.

Un método particular adecuado para preparar los compuestos de la fórmula (X) se describe en el esquema 2 adelante.

Esquema 2:



25 En el esquema 2, R^6 y R^7 son como se definió anteriormente. W puede ser cualquier grupo que no perturba la reacción, tal como OH, NH_2 , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, arilo o hetarilo, en donde los últimos dos radicales son no sustituidos o sustituidos por 1, 2 o 3 radicales R^e , que se seleccionan preferiblemente de halógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$. W es preferiblemente OH o preferiblemente un grupo aromático tal como fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más radicales seleccionados de halógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, por ejemplo fenilo, 4-metilfenilo o 2,4,6-trimetilfenilo. En una realización particular W es OH.

30 De acuerdo con la primera reacción descrita en el esquema 2, una hidroxilamina sulfonilo de la fórmula (XII) se hace reaccionar con un sulfuro de la fórmula (XI-1), que produce un compuesto de la fórmula (X-1) que corresponde a un compuesto de la fórmula X, en donde $t = 0$. La reacción se puede realizar al poner en contacto los compuestos de la fórmula (XI) y (XII).

35 El compuesto de la fórmula (XII) se emplea preferiblemente en una cantidad de de 0.7 a 1.1 mol, preferiblemente de 0.8 a 1.0 mol y en particular de 0.85 a 0.99 mol por mol del compuesto de la fórmula (XI-1).

Se ha encontrado ventajoso llevar a cabo la primera reacción de esquema 2 en la presencia de una base. La base se puede utilizar en cantidades catalíticas o cantidades estequiométricas. La cantidad de base puede ser

preferiblemente en el rango de 0.9 a 2 mol, en particular de 0.9 a 1.5 mol por mol del compuesto II o en el rango de 1.0 a 1.2 mol por mol del compuesto XII.

5 Las bases adecuadas incluyen en particular bases oxo. Las bases oxo adecuadas incluyen pero no se limitan a aquellas mencionadas en contexto con la reacción de etapa (iii). Las bases preferidas de alcóxidos de metal alcalino, especialmente alcanolatos de sodio y potasio, tal como metóxidos de sodio, metóxido de potasio, etóxido de sodio, etóxido potasio, tert-butanolato de sodio o tert-butanolato de potasio.

10 En realizaciones particulares de la invención, la primera reacción descrita en el esquema 2 se lleva a cabo en un solvente orgánico o una mezcla de solventes orgánicos. Los solventes adecuados incluyen pero no se limitan a solventes próticos o solventes apróticos polares y mezclas de los mismos, siendo preferidos los solventes próticos. Ejemplos de solventes apróticos polares son alcanos halogenados, tal como cloruro de metileno, cloroformo o 1,2-dicloroetano, hidrocarburos aromáticos halogenados, tales como clorobenceno, éteres de cadena abierta, tal como dietiléter, metil-tert-butil éter, diisopropil éter o metil-isobutil éter, éteres cíclicos, tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 2-metil tetrahidrofurano, o ésteres, tales como acetato de etilo o propionato de etilo, N,N-di- alquilamidas C₁-C₄- de ácidos carboxílicos alifáticos tales como N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil acetamida, y N- alquil C₁-C₄-lactamas tales como N-metilo pirrolidinona. Ejemplos para solventes próticos polares son alcoholes C₁-C₄ tal como metanol, etanol, propanol e isopropanol, alcandioles C₂-C₄, tales como etilenglicol o propilenglicol, y alcoholes de éter tal como dietilenglicol, y mezclas de los mismos. Preferiblemente la reacción se lleva a cabo en un solvente prótico o una mezcla de los mismos con un solvente aprótico. En particular, el solvente es un alcohol C₁-C₄ o una mezcla de alcoholes C₁-C₄.

20 La reacción de acuerdo con la primera reacción descrita en el esquema 2 se realiza de manera general a una temperatura en el rango de -50 a +20° C, preferiblemente de -40 a 10° C y más preferiblemente de -40 a +5° C. La presión de reacción es de manera general no crítica y puede variar de 0.9 a 2 bar, en particular de 0.9 a 1.5 bar y especialmente de 0.9 a 1.1 bar.

25 La primera reacción de esquema 2 se lleva a cabo al hacer reaccionar el compuesto XI-1 con una cantidad adecuada de un compuesto de las fórmulas XII bajo las condiciones de reacción anteriores. La reacción se puede realizar por ejemplo de la siguiente forma: una solución o una suspensión de un compuesto de la fórmula (XI-1), opcionalmente que contiene una base, en un solvente orgánico adecuado se carga a un recipiente de reacción adecuado. A esta mezcla el compuesto XII, preferiblemente como una solución o suspensión en un solvente orgánico se agrega a las temperaturas anteriores. La adición del compuesto XII se puede hacer como una parte
30 única o preferiblemente continuamente o en varias porciones.

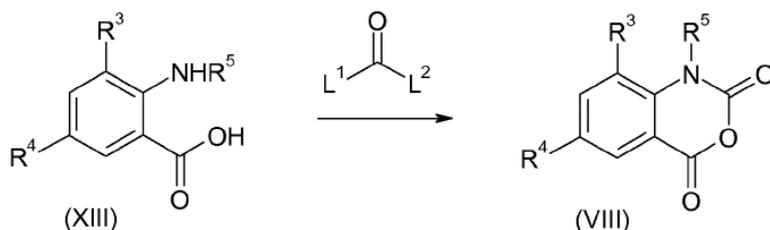
35 El compuesto de la fórmula (X-1) formada en esta reacción se puede aislar de la mezcla de reacción mediante métodos habituales, por ejemplo mediante cristalización o precipitación de la mezcla de reacción, preferiblemente después que se han retirado subproductos insolubles. La precipitación o cristalización se puede lograr mediante concentración de la mezcla de reacción, se enfría la mezcla de reacción o la adición de un "anti-solvente" a la mezcla de reacción. Los anti-solventes son solventes orgánicos, en donde el compuesto X-1 es insoluble o solo escasamente soluble. Los anti-solventes adecuados incluyen pero no se limitan a hidrocarburos alifáticos, tal como alcanos, por ejemplo pentano, hexano o heptano, ciclohidrocarburos alifáticos, tales como cicloalcanos, por ejemplo ciclopentano o ciclohexano, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, los xilenos o clorobenceno y éteres de cadena abierta, tal como dietiléter, metil-tert-butil éter o metil-isobutil éter.

40 El producto aislado se puede purificar adicionalmente, por ejemplo mediante cristalización o trituración con un solvente, por ejemplo con acetonitrilo. Sin embargo, frecuentemente, el producto ya se obtiene en una pureza que no requiere etapas de purificación adicional.

45 Los compuestos de la fórmula (X), en el que t es 1 (compuestos X-2), se pueden preparar de los compuestos de la fórmula (X- 1) mediante oxidación con un oxidante apropiado, en analogía a los métodos descritos como se describe por, por ejemplo, Dillard et al, Journal de Medicinal Chemistry 1980, 23, 717-722. Los compuestos de la fórmula (X-2) también se puede preparar al hacer reaccionar un sulfóxido XI-2 con un agente de aminación, tal como un compuesto XII, en particular ácido aminoxisulfónico NH₂OSO₃H, bajo condiciones similares como se describe para la reacción de XI-1 con XII.

50 Los compuestos de la fórmula (VIII) se conocen de la técnica anterior, por ejemplo del documento WO 2003/016284 y Coppola, Synthesis 1980, pp. 505 - 536, o se pueden preparar mediante analogía a los métodos descritos aquí. Los compuestos VIII también se pueden preparar al hacer reaccionar un derivado de ácido antranílico XIII con éster carbónico o un equivalentes de los mismos tales como fosgeno, difosgeno (cloroformiato de triclorometilo), trifosgeno (bis(triclorometil)carbonato), carbonatos de dialquilo, o cloroformiatos de alquilo como se describe en el esquema 3.

55 Esquema 3:



En el esquema 3, R^3 , R^4 y R^5 son como se definió anteriormente. L^1 es halógeno, en particular cloro, alcoxi C_1 - C_4 , en particular metoxi o etoxi, 1-imidazolilo o haloalcoxi C_1 - C_4 tal como triclorometoxi. L^2 es halógeno, en particular cloro, triclorometoxi, 1-imidazolilo, O-C(O)-Cl o alcoxi C_1 - C_4 , en particular metoxi o etoxi. Ejemplos de los compuestos adecuados de la fórmula $C(O)L^1L^2$ son fosgeno, difosgeno, trifosgeno, cloroformiato de metilo o etilo, carbonildiimidazol, dimetilcarbonato y dietilcarbonato. La reacción de XIII con $C(O)L^1L^2$ se puede lograr mediante analogía a los procesos descritos en el documento WO 2007/43677.

Las reacciones descritas aquí se llevan a cabo en recipientes de reacción habitual para dichas reacciones, la reacción es configurable continuamente, semicontinualmente o en forma de tandas.

10 Ejemplos

Los compuestos se pueden caracterizar por ejemplo mediante cromatografía líquida de alto desempeño acoplada / espectrometría de masa (HPLC/MS), mediante 1H -RMN y/o sus puntos de fusión. Se emplean los siguientes procedimientos analíticos:

Columna HPLC analítica: columna RP-18 Chromolith Speed ROD de Merck KgaA, Alemania). Elución: acetonitrilo + 0.1 % de ácido trifluoroacético (TFA) / agua + 0.1 % de ácido trifluoroacético (TFA) en una relación de 5:95 a 95:5 en 5 minutos a 40 ° C. Columna UPLC analítica: Phenomenex Kinetex 1,7 μ m XB-C18 100A; 50 x 2.1 mm; fase móvil: A: agua + 0.1 % de ácido trifluoroacético (TFA); B: acetonitrilo + 0.1 % de TFA; gradiente: 5-100% de B en 1.50 minutos; 100% de B 0.20 min; flujo: 0,8-1,0mL/min en 1,50 minutos a 60° C. Método MS: ESI positivo

1H -RMN. Las señales se caracterizan por cambio químico (ppm) vs. tetrametilsilano, por su multiplicidad y por su integral (número relativo de átomos de hidrógeno dados). Los siguientes abreviaturas se utilizan para caracterizar la multiplicidad de las señales: m = multiplete, q = cuartete, t = triplete, d = doblete y s = singulete.

Materiales de partida

Se preparan 6,8-dicloro-1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona y 6-cloro-8 -metil- 1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona de acuerdo con el documento WO 2007/43677

Se prepara S,S-Diisopropil-S-aminosulfonium 2,4,6-trimetilfenilsulfonat de acuerdo con Y. TamuR^a et al, Tetrahedron, 1975, 31, 3035-3040.

Ejemplo P.1: sulfato S,S-Dimetil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = R^2 =$ metilo, $A^- = 1/2 SO_4^{2-}$)

A una solución de metilato de sodio (15.76 g de una solución de 30% en metanol, 87.54 mmol, 1.100 equiv.) en metanol (60 mL) se agrega sulfuro de dimetilo (5.44 g, 6.40 mL, 87.6 mmol, 1.10 equiv.) a -5- 0° C. A esta mezcla se agrega una solución preenfriada (-20° C) de ácido hidroxilamina-O-sulfónico (9.00 g, 79.6 mmol) en metanol (60 mL) y la temperatura interna se mantiene a -5- 0° C. Después de agitación a temperatura ambiente durante la noche, todos los sólidos se retiran mediante filtración. El filtrado se concentra in vacuo y el residuo se tritura con acetonitrilo (50 mL) para producir el compuesto del título (7.88 g, 39%).

Los siguientes compuestos se preparan mediante analogía al ejemplo P.1:

sulfato S,S-dietil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = R^2 =$ etilo, $A^- = 1/2 SO_4^{2-}$),

sulfato S-etil-S-isopropil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 =$ etilo, $R^2 =$ isopropilo, $A^- = 1/2 SO_4^{2-}$),

sulfato S,S-diisopropil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = R^2 =$ 2-propilo, $A^- = 1/2 SO_4^{2-}$),

tetrahidro- λ^4 -tiofen-1-ilamin mesitilsulfonato (Compuesto IV-1 con R^1 - $R^2 =$ 1,4-butandiilo, $A^- =$ 2,4,6-trimetilfenilsulfonato) se prepara de acuerdo con Y. TamuR^a et al, Tetrahedron, 1975, 31, 3035-3040.

- tetrahidro- λ^4 -tiofen-1-ilamin sulfato (Compuesto IV-1 con R^1 - $R^2 = 1,4$ -butandiilo, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- λ^4 -1,3-ditiolan-1-ilamin sulfato (Compuesto IV-1 con R^1 - $R^2 = 2$ -tiabutan-1,4-diilo, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- λ^4 -tian-1-ilamin sulfato (Compuesto IV-1 con R^1 - $R^2 = \text{pentan-1,5-diilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S,S-bis(ciclopropilmetil) sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = R^2 = \text{ciclopropilmetilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- 5 sulfato S,S-bis(2-ciclopropiletil) sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = R^2 = 2$ -ciclopropiletilo, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S,S-bis(ciclobutilmetil) sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = R^2 = \text{ciclobutilmetilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S,S-bis(ciclopentilmetil) sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = R^2 = \text{ciclopentilmetilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S-ciclopropilmetil-S-etil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = \text{etilo}$, $R^2 = \text{ciclopropilmetilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S-(2-ciclopropiletil) -S-etil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = \text{etilo}$, $R^2 = 2$ -ciclopropiletilo, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- 10 sulfato S-(2-ciclopropiletil) -S-isopropil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = 2$ -propilo, $R^2 = 2$ -ciclopropiletilo, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S-(1-ciclopropiletil) -S-isopropil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = 2$ -propilo, $R^2 = 1$ -ciclopropiletilo, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S-ciclobutilmetil-S-etil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = \text{etilo}$, $R^2 = \text{ciclobutilmetilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- 15 sulfato S-ciclopentilmetil-S-etil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = \text{etilo}$, $R^2 = \text{ciclopentilmetilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S-ciclopropilmetil-S-isopropil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = 2$ -propilo, $R^2 = \text{ciclopropilmetilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S-ciclobutilmetil-S-isopropil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = 2$ -propilo, $R^2 = \text{ciclobutilmetilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- 20 sulfato S-ciclopentilmetil-S-isopropil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = 2$ -propilo, $R^2 = \text{ciclopentilmetilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S,S-di -N- propil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = R^2 = n$ -propilo, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S-vinil-S-etil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = \text{etilo}$, $R^2 = \text{vinilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S,S-di -N- butil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = R^2 = n$ -butilo, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S,S-di -N- pentil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = R^2 = n$ -pentilo, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- 25 sulfato S,S-di -N- hexil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = R^2 = n$ -hexilo, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S,S-bis(2-etilhexil) sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = R^2 = 2$ -etilhexilo, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S,S-bis(3 -metil- 2-butil) sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = R^2 = 3$ -metil- 2-butilo, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S,S-bis(3 -metil- 1-butil) sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = R^2 = 3$ -metil- 1-butilo, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S,S-bis(2-metilpropil) sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = R^2 = 2$ -metilpropilo, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- 30 sulfato S-isopropil-S-metilo sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = \text{metilo}$, $R^2 = \text{isopropil}$ $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S-2-butil-S-metilo sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = \text{metilo}$, $R^2 = 2$ -butilo, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S-3 -metil- 2-butil-S-metilo sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = \text{metilo}$, $R^2 = 3$ -metil- 2-butilo $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),
- sulfato S-3 -metil- 2-butil-S-etil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = \text{etilo}$, $R^2 = 3$ -metil- 2-butilo $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),

sulfato S-3 -metil- 2-butil-S-isopropil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = 2\text{-propilo}$, $R^2 = 3\text{-metil- 2-butilo}$ $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),

sulfato S,S-bis(2-hidroxietil) sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = R^2 = 2\text{-hidroxietilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),

sulfato S-(4-Fluorofenil) -S-metilo sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = \text{metilo}$, $R^2 = 4\text{-fluorofenilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),

5 sulfato S -N- pentil-S-2-hidroxietil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = n\text{-pentilo}$, $R^2 = 2\text{-hidroxietilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),

sulfato S-etil-S-ciclopropil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = \text{etilo}$, $R^2 = \text{ciclopropilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),

sulfato S-2-propil-S-ciclopropil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = 2\text{-propilo}$, $R^2 = \text{ciclopropilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),

sulfato S -metil- S-etil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = \text{metilo}$, $R^2 = \text{etilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),

sulfato S -metil- S -N- propil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = \text{metilo}$, $R^2 = n\text{-propilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$),

10 sulfato S-(2-cloroetil) -S-etil sulfinio (Compuesto IV-1 con $R^1 = 2\text{-cloroetil}$, $R^2 = \text{etilo}$, $A^- = 1/2 \text{SO}_4^{2-}$).

Ejemplo P.2: 8-Bromo-6-cloro-1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona

A una solución de ácido 2-amino-3-bromo -5- clorobenzoico (10.0 g, 39.9 mmol) en dioxano (170 mL) se agrega fosgeno (20% en tolueno, 42.0 mL, 79.9 mmol) durante un periodo de 15 mins. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 48 h y luego se concentra in vacuo. El sólido resultante se tritura y adicionalmente se seca in vacuo para producir el producto deseado (12.6 g, 114%) que se utiliza en la etapa posterior sin purificación adicional.

Los siguientes compuestos se preparan mediante analogía al ejemplo P.2:

6,8-dicloro-1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona

6,8-dibromo-1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona

Los siguientes compuestos se pueden preparar mediante analogía al ejemplo P.2:

20 6-cloro-8 -metil- 1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona

6-bromo-8 -metil- 1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona

6-ciano-8 -metil- 1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona

6-cloro-8-trifluorometil-1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona

8-cloro-6-trifluorometil-1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona

25 6-bromo-8-trifluorometil-1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona

8-bromo-6-trifluorometil-1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona

8-cloro-6-ciano-1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona

6-Bromo-8-cloro-1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona,

8-Bromo-6-cloro-1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona,

30 6-cloro-8-metoxi-1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona,

6-cloro-8-ciclopropil-1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona,

6-cloro-8-etil-1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona,

6-difluorometoxi-8 -metil- 1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona,

6-ciano-8-metoxi-1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona,

6-fluoro-8 -metil- 1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona,

6-yodo-8 -metil- 1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona,

6-nitro-8 -metil- 1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona,

5 6-(5-cloro-2-tienil) -8 -metil- 1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona,

6-(3-pirazol-1 H-il) -8 -metil- 1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona,

6-(3-isoxazolil) -8 -metil- 1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona,

6-(hidroxiiminometil) -8 -metil- 1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona,

6-(metoxiiminometil) -8 -metil- 1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona,

10 6-(dimetilhidrazonometil) -8 -metil- 1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona y

6-(2,2,2- trifluoroetilhidrazonometil) -8 -metil- 1H- benzo [d] [1,3] oxazina-2,4-diona.

Ejemplo P.3: 1-(3-cloro-2-piridilo) -3-trifluorometil-1H-pirazol

15 a) se cargan 2.71 kg de 1,1,1-trifluoro-4-metoxi-but-3-en-2-on, 2,44 kg de etanol y 3.10 kg de agua en un matraz de reacción. Se agregan sucesivamente 20 ml de ácido clorhídrico concentrado y 0,80 kg de hidrato de hidrazina y la mezcla se calienta hasta reflujo durante 4 h. La mezclas se deja enfriar y se neutraliza mediante la adición de 10 % de NaOH acuoso a aproximadamente pH 4-5. Luego la mezcla se evapora. Se agrega tolueno y la mezcla de nuevo se evapora para producir 2 kg de 3-trifluorometilpirazol bruto con una pureza de > 85 %.

20 Se cargan a un matraz de reacción 1.72 kg (10.75 mol) del 3-trifluorometilpirazol bruto obtenido en la etapa a), 1.75 kg (11.83 mol) de 2,3-dicloropiridina y 4,73 kg de dimetilo formamida. Se agregan 2.97 kg (21.50 mol) de carbonato de potasio, la mezcla se calienta a 120° C con agitación y se mantiene a 120-125° C durante adicionalmente 3 h. Las mezclas de reacción se enfrían a 25° C y se vierten en 20 l de agua. La mezcla de esta forma obtenida se extrae dos veces con 5 L de tert-butilmetilo éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con 4 l de agua y luego se evaporan hasta secado. Se agrega tolueno y la mezcla de nuevo se evapora hasta secado. Por lo tanto, se obtiene 2.7 kg del compuesto del título (pureza > 75% según se determina por GC; rendimiento 81.5 %). El producto se puede purificar mediante destilación. Caracterización mediante ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ [delta] = 6.73 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.46 (m, 1H).

Preparación de los compuestos de la fórmula (VII)

Ejemplo P.4: 2-amino -5- cloro -N- (dimetil-λ⁴-sulfanilideno) -3 -metil- benzamida

30 A una solución de 6-cloro-8 -metil- 1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona (3.00 g, 12.8 mmol) en diclorometano (40 mL) se agrega sulfato dimetilo sulfinio (2.25 g, 8.93 mmol, 0.70 equiv.) y tert-butilato de potasio (1.58 g, 14.0 mmol, 1.10 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 1.5 h, luego de lo cual se agrega agua y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (2.63 g, 84%). Caracterización mediante HPLC-MS: 1.855 min, M = 245.00.

35 **Ejemplo P.5:** 2-amino -5- cloro -N- (bis-2-propil-λ⁴-sulfanilideno) -3 -metil- benzamida

40 A una solución de 6-cloro-8 -metil- 1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona (3.00 g, 12.8 mmol) en diclorometano (40 mL) se agrega sulfato bis-2-propil sulfinio (3.76 g, 8.93 mmol, 0.70 equiv.) y tert-butilato de potasio (1.58 g, 14.0 mmol, 1.10 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 1.5 h, luego de lo cual se agrega agua y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran in vacuo. El residuo se purifica mediante cromatografía flash sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (2.89 g, 69%).

Caracterización mediante UPLC-MS: 1.044 min, M = 329.1;

Caracterización mediante $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [delta] = 1.04 (m, 12 H), 2.06 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 6.62 (br. s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.72 (s, 1H).

Ejemplo P.6: 2-amino -5- cloro -N- (bis-2-metilpropil- λ^4 -sulfanilideno) -3 -metil- benzamida

5 A una solución de 6-cloro-8 -metil- 1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona (12.17 g, 0.06 mol) en DMSO anhidro (100 mL) se agrega sulfato bis-2-metilpropil sulfonio (14.56 g, 0.04 mol, 0.70 equiv.) y trietil amina (9.19 mL, 6.67 g, 0.07 mol, 1.15 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 4.5 h, y luego se agrega en forma de gotas a agua helada. La mezcla se extrae con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran in vacuo. El residuo se tritura con éter para producir el compuesto del título (8.3 g, 46%).

10 Caracterización mediante $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [delta] = 1.04 (m, 12 H), 2.06 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 6.62 (br. s, 2H), 7.03 (s, 1H), 7.72 (s, 1H).

Ejemplo P.7: 2-amino -5- cloro -N- (dietil- λ^4 -sulfanilideno) -3 -metil- benzamida

15 A una solución de 6-cloro-8 -metil- 1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona (2 g, 0.01 mol) en carbonato de propileno anhidro (30 mL) se agrega sulfato bis-2-etil sulfonio (2.04 g, 0.01 mol, 0.70 equiv.) y trietil amina (1.38 mL, 1.0 g, 0.01 mol, 1.05 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 4.5 h, y luego se agrega en forma de gotas a agua helada. La mezcla se extrae con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran in vacuo. El residuo se tritura con éter para producir el compuesto del título (1.43 g, 55%).

Caracterización mediante $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [delta] = 1.39 (t, 6 H), 2.13 (s, 3H), 3.02 (q, 4H), 5.95 (br. S, 2H), 7.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H).

Ejemplo P.8: 2-amino-3,5-dicloro -N- (bis-2-metilpropil- λ^4 -sulfanilideno) -benzamida

20 El compuesto del título se prepara mediante analogía al método de ejemplo P.7 Rendimiento: 60%

Caracterización mediante $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [delta] = 1.23 (d, 6H), 1.38 (d, 6H), 3.42 (m, 2H), 7.02 (br. s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.95 (s, 1H).

Mediante los métodos descritos en los ejemplos P.4 a P.8 se preparan los compuestos de la fórmula VII con $t = 0$, $\text{R}^5 = \text{H}$, que se resumen en la siguiente tabla C.1:

25 Tabla C.1: Compuestos de la fórmula VII con $t = 0$ y $\text{R}^5 = \text{H}$

Comp.	R^6	R^7	R^3	R^4	HPLC/MS (Método)
S.3	C_2H_5	C_2H_5	CH_3	Cl	2.159 min, m/z = 273.0 (A)
S.4	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Cl	Cl	
S.5	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Cl	Cl	3.346 min, m/z = 321.05 (A)
S.6	C_2H_5	C_2H_5	Cl	Cl	2.821 min, m/z = 292.9 (A)
S.7	$\text{CH}_2\text{-c-Pr}$	$\text{CH}_2\text{-c-Pr}$	CH_3	Cl	1.191 min, m/z = 325.5 (B)
S.8	$\text{CH}_2\text{-c-Pr}$	$\text{CH}_2\text{-c-Pr}$	Cl	Cl	1.391 min, m/z = 320.8 (B)
S.9	$\text{CH}_2\text{-c-Pr}$	C_2H_5	CH_3	Cl	1.197 min, m/z = 299.1 (B)
S.10	$\text{CH}_2\text{-c-Pr}$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	Cl	Cl	3.200 min, m/z = 333.0 (A)
S.11	$\text{CH}_2\text{-c-Pr}$	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	CH_3	Cl	2.433 min, m/z = 313.0 (A)
S.12	C_2H_5	C_2H_5	CF_3	Cl	3.218 min, m/z = 327.00 (A)
S.13	C_2H_5	C_2H_5	CF_3	Br	3.291 min, m/z = 372.90 (A)

ES 2 565 821 T3

Comp.	R6	R7	R3	R4	HPLC/MS (Método)
S.14	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	Cl	2.980 min, m/z = 338.90 (A)
S.15	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	Br	2.970 min, m/z = 338.90 (A)
S.16	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	Cl	3.604 min, m/z = 355.05 (A)
S.17	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	Br	3.677 min, m/z = 400.95 (A)
S.18	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	Cl	3.390 min, m/z = 366.95 (A)
S.19	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	Br	3.381 min, m/z = 366.95 (A)
S.20	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	Br	3.409 min, m/z = 410.90 (A)
S.21	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl	1.046 min, m/z = 301.1 (B)
S.22	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	Cl	3.441 min, m/z = 320.95 (A)
S.23	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	Br	1.102 min, m/z = 383.0 (B)
S.24	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	Cl	2.510 min, m/z = 301.05 (A)
CH ₂ -c-Pr = CH ₂ -ciclopropilo					

Los siguientes compuestos se pueden preparar mediante analogía a los ejemplos P.4 a P.8:

2-amino -5- cloro -N- (tetrahidro-λ⁴-tiofenilideno) -3 -metil- benzamida,

2-amino -5- cloro -N- (dietil-λ⁴-sulfanilideno) -3 -metil- benzamida,

5 2-amino -5- bromo -N- (bis-2-propil-λ⁴-sulfanilideno) -3 -metil- benzamida,

2-amino -5- bromo -N- (dimetil-λ⁴-sulfanilideno) -3 -metil- benzamida,

2-amino -5- bromo -N- (dietil-λ⁴-sulfanilideno) -3 -metil- benzamida,

2-amino -5- bromo -N- (tetrahidro-λ⁴-tiofenilideno) -3 -metil- benzamida,

2-amino -5- ciano -N- (bis-2-propil-λ⁴-sulfanilideno) -3 -metil- benzamida,

10 2-amino -5- ciano -N- (dimetil-λ⁴-sulfanilideno) -3 -metil- benzamida,

2-amino -5- ciano -N- (dietil-λ⁴-sulfanilideno) -3 -metil- benzamida,

2-amino -5- ciano -N- (tetrahidro-λ⁴-tiofenilideno) -3 -metil- benzamida,

2-amino-3,5-dicloro -N- (bis-2-propil-λ⁴-sulfanilideno) -benzamida,

2-amino-3,5-dicloro -N- (dimetil-λ⁴-sulfanilideno) -benzamida,

15 2-amino-3,5-dicloro -N- (dietil-λ⁴-sulfanilideno) -benzamida,

2-amino-3,5-dicloro -N- (tetrahidro-λ⁴-tiofenilideno) -benzamida,

2-amino-3,5-dibromo -N- (bis-2-propil-λ⁴-sulfanilideno) -benzamida,

- 2-amino-3,5-dibromo -N- (dimetil- λ^4 -sulfanilideno) -benzamida,
 2-amino-3,5-dibromo -N- (dietil- λ^4 -sulfanilideno) -benzamida,
 2-amino-3,5-dibromo -N- (tetrahidro- λ^4 -tiofenilideno) -benzamida,
 2-amino -5- bromo -N- (bis-2-propil- λ^4 -sulfanilideno) -3-trifluorometil-benzamida,
 5 2-amino -5- bromo -N- (dimetil- λ^4 -sulfanilideno) -3-trifluorometil-benzamida,
 2-amino -5- bromo -N- (dietil- λ^4 -sulfanilideno) -3-trifluorometil-benzamida,
 2-amino -5- bromo -N- (tetrahidro- λ^4 -tiofenilideno) -3-trifluorometil-benzamida, 2-amino-3-cloro -5- ciano -N- (bis-2-propil- λ^4 -sulfanilideno) -benzamida,
 2-amino-3-cloro -5- ciano -N- (dimetil- λ^4 -sulfanilideno) -benzamida,
 10 2-amino-3-cloro -5- ciano -N- (dietil- λ^4 -sulfanilideno) -benzamida,
 2-amino-3-cloro -5- ciano -N- (tetrahidro- λ^4 -tiofenilideno) -benzamida,
 2-amino-3-bromo -N- (bis-2-propil- λ^4 -sulfanilideno) -5- trifluorometil-benzamida,
 2-amino -5- cloro -N- (bis-2-propil- λ^4 -sulfanilideno) -3-trifluorometil-benzamida,
 2-amino -5- cloro -N- (dimetil- λ^4 -sulfanilideno) -3-trifluorometil-benzamida,
 15 2-amino -5- cloro -N- (dietil- λ^4 -sulfanilideno) -3-trifluorometil-benzamida,
 2-amino -5- cloro -N- (tetrahidro- λ^4 -tiofenilideno) -3-trifluorometil-benzamida,
 2-amino-3-bromo -N- (dimetil- λ^4 -sulfanilideno) -5- trifluorometil-benzamida,
 2-amino-3-bromo -N- (dietil- λ^4 -sulfanilideno) -5- trifluorometil-benzamida,
 2-amino-3-bromo -N- (tetrahidro- λ^4 -tiofenilideno) -5- trifluorometil-benzamida,
 20 2-amino-3-cloro -N- (bis-2-propil- λ^4 -sulfanilideno) -5- trifluorometil-benzamida,
 2-amino-3-cloro -N- (dimetil- λ^4 -sulfanilideno) -5- trifluorometil-benzamida,
 2-amino-3-cloro -N- (dietil- λ^4 -sulfanilideno) -5- trifluorometil-benzamida,
 2-amino-3-cloro -N- (tetrahidro- λ^4 -tiofenilideno) -5- trifluorometil-benzamida,
 2-amino-3-bromo -N- (dietil- λ^4 -sulfanilideno) -5- cloro-benzamida,
 25 2-amino-3-bromo -N- (bis-2-propil- λ^4 -sulfanilideno) -5- cloro-benzamida,
 2-amino-3,5-dicloro -N- (etil-2-propil- λ^4 -sulfanilideno) -benzamida,
 2-amino -5- cloro -N- (etil-2-propil- λ^4 -sulfanilideno) -3 -metil- benzamida,
 2-amino -5- cloro -N- (bis-2-metilpropil- λ^4 -sulfanilideno) -3 -metil- benzamida,
 2-amino-3,5-dicloro -N- (bis-2-metilpropil- λ^4 -sulfanilideno) -benzamida,
 30 2-amino-3,5-dicloro -N- (bis-ciclopropilmetil- λ^4 -sulfanilideno) -benzamida.

Ejemplos de Preparación

Preparación de los compuestos de la fórmula (I-A)

Ejemplo A.1: 2-(3-Cloropiridin-2-il) -5- trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxilato

5 En un recipiente de reacción equipado con un termómetro, septo, entrada de nitrógeno y barra de agitación, 2.0 g (8.1 mmol) de 1-(3-cloro-2-piridilo) -3-triflorometil-1H-pirazol se disuelven en 15 ml de dimetoxietano seco. Por medio de una jeringa, 8.08 ml de una solución 2 M (16.1 mmol, 2.0 equiv.) de cloruro de isopropil magnesio en tetrahidrofurano se agregan en forma de gotas con agitación, mientras el recipiente de enfriamiento con un baño de hielo y manteniendo la temperatura interna a aproximadamente 5° C. La mezcla se agita durante adicionalmente 3 horas a 5° C. Luego se retira el baño de hielo y el dióxido de carbono se burbujea a través de la mezcla provocando un aumento de la temperatura hasta 28° C. Después de 10 minutos, la reacción exotérmica ha cesado, y la mezcla se enfría y todos los volátiles se retiran mediante evaporación. El residuo que contiene el compuesto del título (5.61 g, pureza >71 %) como una mezcla con 2-metilo propionato cloromagnesio. Esta mezcla se utiliza como tal en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación de los compuestos de la fórmula (I) (Ejemplos S.1 a S.7)

Ejemplo S.1: cloruro 2-(3-Cloropiridin-2-il) -5- trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonilo

15 En un recipiente de reacción equipado con un termómetro, septo, entrada de nitrógeno y barra de agitación, 10.0 g (40.4 mmol) de 1-(3-cloro-2-piridilo) -3-triflorometil-1H-pirazol se disuelven en 50 ml de dimetoxietano seco. Por medio de una jeringa, 40.4 ml de una solución 2 M (80.8 mmol, 2.0 equiv.) de cloruro de isopropil magnesio en tetrahidrofurano se agregan en forma de gotas con agitación, mientras el recipiente de enfriamiento con un baño de hielo y manteniendo la temperatura interna a aproximadamente 5° C. La mezcla se agita durante adicionalmente 2 horas a 5° C. Luego el baño de hielo se retira y el dióxido de carbono se burbujea a través de la mezcla provocando un aumento de la temperatura hasta 28° C. Después de 10 minutos, la reacción exotérmica ha cesado, y la mezcla se enfría y todos los volátiles se retiran mediante evaporación. El residuo que contiene el compuesto de carboxilato I-A se toma hasta en 50 mL de diclorometano y se agrega una gota de DMF seco. A esta mezcla, se agregan 14.41 g (121.2 mmol, 3.0 equiv.) de cloruro de tionilo y se calienta hasta reflujo durante 3 horas. Después de enfriamiento, el precipitado resultante se retira mediante filtración y el líquido madre se concentra en vacío para obtener 13.0 g del compuesto del título (pureza >85%, rendimiento 100%) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ [delta] = 7.43-7.54 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.52 (m, 1H).

Ejemplo S.1a: cloruro de 2-(3-Cloropiridin-2-il) -5- trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonilo

30 En un recipiente de reacción equipado con un termómetro, septo, entrada de nitrógeno y barra de agitación, 5.61 g de 2-(3- cloropiridin-2-il) -5- trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxilato como se obtiene en el ejemplo A.1 se disuelven en 50 mL de diclorometano y se agrega una gota de DMF seco. A esta mezcla, se agregan 3.08 g (24.3 mmol, 3.0 equiv.) de cloruro de oxalilo a temperatura ambiente y se agita durante la noche. Después de concentración en vacío el residuo resultante se toma en diclorometano y el precipitado resultante se retira mediante filtración. El líquido madre obtenido se concentra en vacío para obtener 3.05 g del compuesto del título (pureza >82%, rendimiento 100%) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Los datos de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) corresponden a los datos como se obtiene en el Ejemplo S.1.

Ejemplo S.1b: ácido 2-(3-Cloropiridin-2-il) -5- trifluorometil-2H-pirazol-3- carboxílico

40 En un recipiente de reacción equipado con un termómetro, septo, entrada de nitrógeno y barra de agitación, 5.61 g de 2-(3- cloropiridin-2-il) -5- trifluorometil-2H-pirazol-3-carboxilato como se obtiene en ejemplo A.1 se toman en 50 mL de agua y se agrega ácido clorhídrico acuoso concentrado para ajustar el pH a 2. La mezcla se extrae con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran en vacío para obtener el compuesto del título (2.3 g, 98%).

Caracterización mediante HPLC-MS: temperatura ambiente = 3.295 min; m/z = 291.95

Ejemplo S.1c: cloruro de 2-(3-Cloropiridin-2-il) -5- trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonilo

45 En un recipiente de reacción equipado con un termómetro, septo, entrada de nitrógeno y barra de agitación, 0.5 g (1.7 mmol) de ácido 2-(3-cloropiridin-2-il) -5- trifluorometil-2H-pirazol-3- carboxílico como se obtiene en ejemplo S.1b se disuelve en 10 mL de diclorometano y se agrega una gota de DMF seco. A esta mezcla, se agregan 0.65 g (5.14 mmol, 3.0 equiv.) de cloruro de oxalilo a 0° C y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Después de concentración en vacío el residuo resultante se toma en diclorometano y el precipitado resultante se retira mediante

filtración. El líquido madre obtenido se concentra en vacío para obtener 0.58 g del compuesto del título (pureza >91 %, rendimiento 100%) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Los datos de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) corresponden a los datos como se obtiene en el Ejemplo S.1.

Los siguientes compuestos se pueden preparar mediante analogía al ejemplo S.1, S.1 a o S.1c:

5 **Ejemplo S.2:** cloruro de 2-(3-Cloropiridin-2-il) -5- bromo-2H-pirazol-3-carbonilo

Ejemplo S.3: cloruro de 2-(3-Trifluorometil-piridin-2-il) -5- trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonilo

Ejemplo S.4: cloruro de 2-(3-Cloropiridin-2-il) -5- difluorometil-2H-pirazol-3-carbonilo

Ejemplo S.5: cloruro de 2-(3-Trifluorometil-piridin-2-il) -5- difluorometil-2H-pirazol-3-carbonilo

Ejemplo S.6: cloruro de 2-(3-Cloropiridin-2-il) -5- metoxi-2H-pirazol-3-carbonilo

10 **Ejemplo S.7:** cloruro de 2-(3-Trifluorometil-piridin-2-il) -5- metoxi-2H-pirazol-3-carbonilo

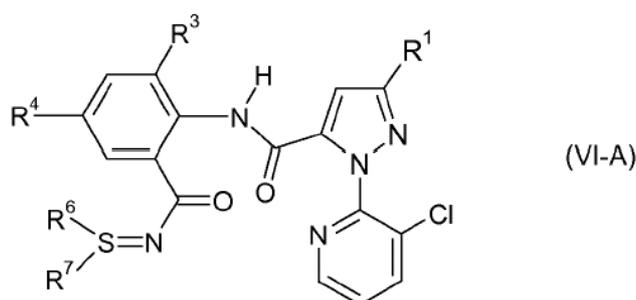
Preparación de los compuestos de la fórmula (VI) (Ejemplos 1 a 56)

Ejemplo 1: 2-(3-cloro-2-piridilo) -N- [2,4-dicloro-6-[(dietyl-λ⁴-sulfanilideno)carbamoil]fenil] -5- (trifluorometil) pirazol-3-carboxamida

15 A una suspensión de carbonato de potasio (0.51 g, 3.7 mmol, 1.50 equiv.) y 2-amino-3,5-dicloro -N- (dietyl-λ⁴-sulfanilideno) benzamida (0.72 g, 2.5 mmol) en diclorometano (5 mL) se agrega una solución de cloruro de 2-(3-cloro-2-piridilo) -5- (trifluorometil)pirazol-3-carbonilo crudo (1.00 g, 2.74 mmol, 1.11 equiv.) como se obtiene a partir de S.1 en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente. Después de agitación durante la noche, todos los sólidos se filtran. El líquido madre se lava con agua, se separa y se seca sobre Na₂SO₄. Después de concentración, los sólidos resultan se trituran con éter para obtener el compuesto del título (0.95 g, 68%).

20 Caracterización mediante ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [delta] = 1.13 (t, 6H), 2.91 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

Los compuestos de ejemplos 2 a 56 que son los compuestos de la fórmula (VI-A) descritos en la siguiente tabla, se pueden preparar mediante analogía a los métodos descritos en el ejemplo 1:



25 Los compuestos VI-A son los compuestos de la fórmula VI con t = 0, R² = Cl y R⁵ = H.

Ej.	R ⁶	R ⁷	R ³	R ⁴	R ¹	HPLC/MS -Log P
2	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	Cl	CF ₃	3.890 min*; m/z = 596.00
3	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	CF ₃	3.372 min*; m/z = 539.95
4	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	Cl	CF ₃	3.543 min*; m/z = 564.00
5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	CF ₃	

ES 2 565 821 T3

Ej.	R ⁶	R ⁷	R ³	R ⁴	R ¹	HPLC/MS -Log P
6	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	CF ₃	3.599 min*; m/z = 546.05
7	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	Cl	CF ₃	3.704 min*; m/z = 574.00
8	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		CH ₃	Cl	CF ₃	3.478 min*; m/z = 544.05
9	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	Cl	CF ₃	3.633 min*; m/z = 611.85
10	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	Cl	CF ₃	3.630 min*; m/z = 639.90
11	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	Br	CF ₃	1.127 min**; m/z = 655.9
12	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	Br	CF ₃	3.665 min*; m/z = 683.90
13	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₃	Cl	CF ₃	1.231 min**; m/z = 600.0
14	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	Cl	CF ₃	1.169 min**; m/z = 628.1
15	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₃	Br	CF ₃	1.248 min**; m/z = 645.9
16	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	Br	CF ₃	1.308 min**; m/z = 673.9
17	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	CF ₃	CF ₃	1.301 min**; m/z = 646.1
18	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	CF ₃	CF ₃	1.350 min**; m/z = 673.9
19	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	CF ₃	CF ₃	1.284 min**; m/z = 673.9
20	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	CF ₃	CF ₃	1.358 min**; m/z = 600.1
21	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	CN	CF ₃	1.171 min**; m/z = 557.3
22	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	CN	CF ₃	1.262 min**; m/z = 585.3
23	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CN	CF ₃	1.179 min**; m/z = 537.3
24	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CN	CF ₃	1.253 min**; m/z = 565.3
25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		CH ₃	Cl	Br	3.277 min*; m/z = 556.0
26	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	Br	3.067 min*; m/z = 529.9
27	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	Br	3.309 min*; m/z = 557.9
28	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	Cl	Br	Log P: 2.9 [pH=10.0]
29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	Cl	Br	3.184 min*; m/z = 575.8
30	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	Br	3.015 min*; m/z = 549.8
31	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	Cl	Br	
32	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	Cl	Br	3.538 min*; m/z = 605.8
33	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		CH ₃	Cl	CHF ₂	

ES 2 565 821 T3

Ej.	R ⁶	R ⁷	R ³	R ⁴	R ¹	HPLC/MS -Log P
34	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	CHF ₂	1.060 min ^{**} ; m/z = 500.2
35	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	Cl	CHF ₂	1.134 min ^{**} ; m/z = 528.2
36	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	Cl	CHF ₂	1.225 min ^{**} ; m/z = 556.3
37	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂		Cl	Cl	CHF ₂	
38	CH ₃	CH ₃	Cl	Cl	CHF ₂	1.062 min ^{**} ; m/z = 520.2
39	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	Cl	CHF ₂	1.144 min ^{**} ; m/z = 549.9
40	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	Cl	CHF ₂	1.240 min ^{**} ; m/z = 578.0
41	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	Cl	CHF ₂	1.148 min ^{**} ; m/z = 594.1
42	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	Cl	CHF ₂	1.205 min ^{**} ; m/z = 622.2
43	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	Br	CHF ₂	1.171 min ^{**} ; m/z = 638.1
44	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	Br	CHF ₂	1.245 min ^{**} ; m/z = 666.1
45	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₃	Cl	CHF ₂	
46	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	Cl	CHF ₂	
47	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CF ₃	Br	CHF ₂	
48	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	Br	CHF ₂	
49	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Br	CF ₃	CHF ₂	
50	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Br	CF ₃	CHF ₂	
51	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	CF ₃	CHF ₂	
52	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	CF ₃	CHF ₂	
53	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	Cl	CN	CHF ₂	
54	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	Cl	CN	CHF ₂	
55	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CN	CHF ₂	3.035 min [*] ; m/z = 519.0
56	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CN	CHF ₂	3.277 min [*] ; m/z = 547.1

* Columna HPLC analítica: columna RP-18 Chromolith Speed ROD de Merck KgaA, Alemania). Elución: acetonitrilo + 0.1 % de ácido trifluoroacético (TFA) / agua + 0.1 % de ácido trifluoroacético (TFA) en una relación de 5:95 a 95:5 en 5 minutos a 40 °C.

**Columna UPLC analítica: Phenomenex Kinetex 1,7 µm XB-C18 100A; 50 x 2.1 mm; fase móvil: A: agua + 0.1% de ácido trifluoroacético (TFA); B: acetonitrilo + 0.1% de TFA; gradiente: 5-100% de B en 1.50 minutos; 100% de B 0.20 min; flujo: 0,8-1,0mL/min en 1,50 minutos a 60°C.

*** determinaciones logP se realizan por medio de electroforesis capilar en un cePro9600™ de CombiSep.

Ejemplo 57: 2-(3-cloropiridin-2-il) -N- [4-cloro-2 -metil- 6-[(dietil- λ^4 -sulfanilideno)carbamoil]fenil] -5- (trifluorometil) pirazol-3-carboxamida

Un reactor de 40 L se carga con 5.5 kg (94% puro, 20.9 mol) de 1-(3-cloropiridin-2-il) -3-trifluorometil-1Hpirazol en 5.5 L dimetoxietano (contenido de agua por debajo de 100 ppm). La temperatura se ajusta a 0 ° C y 22.0 L de una solución 2 M (44.0 mol, 2.1 equiv.) de cloruro de isopropil magnesio en tetrahidrofurano se agregan dentro de 140 min. La mezcla se agita durante 180 min a 0 ° C para completar la desprotonación. El dióxido de carbono se burbujea a través de la mezcla de reacción durante 90 min manteniendo la temperatura a 20 ° C mediante enfriamiento externo hasta que se detiene la reacción exotérmica. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se retiran bajo presión reducida 18 L de la mezcla de solvente (150-250 mbar). Se agregan 11.5 L de 1,2- dicloroetano y 10 L de la mezcla de solvente se retiran mediante destilación a 60 ° C / 100 mbar. Este procedimiento se repite dos veces y finalmente 10 L de 1,2- dicloroetano fresca se agregan que 25 mL contenidos de N,N-dimetilformamida. La temperatura de la mezcla se ajusta a 60 ° C y se agregan 9.9 kg (83.2 mol, 4.0 equiv.) cloruro de tionilo a un índice que asegura una manipulación segura de la evolución de gas. La mezcla se agita durante 3 h a 60 ° C y después de esto a temperatura ambiente durante la noche. Una precipitación de las sales se observa en el curso de la reacción. El exceso de cloruro de tionilo y bajos puntos de ebullición se retiran bajo presión reducida (60-70 ° C, 100 mbar). Se agrega tres veces 1,2- dicloroetano fresco (10-20 L cada Time) cuando la agitación se vuelve difícil. Finalmente se agregan 6 L de 1,2- dicloroetano y los sólidos se retiran mediante filtración. Los sólidos se lavan dos veces con 10 L de 1,2- dicloroetano. La solución obtenida (45.4 kg) se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Un reactor 80 L se carga con 3.57 kg (13.1 mol) de 2-amino -5- cloro-3-metil -N- (dietil- λ^4 -sulfanilideno) benzamida en 35.5 kg 1,2- dicloroetano seguido por 3.13 kg (31.0 mol) de trietilamina. La solución de cloruro de 2-(3-cloropiridin- 2-il) -5- trifluorometil-2H-pirazol-3-carbonilo obtenido en la etapa previa se agrega en porciones (en 44 kg total) hasta que el HPLC muestra conversión completa de la 2-amino -5- cloro-3-metil -N- (dietil- λ^4 -sulfanilideno) benzamida. La mezcla se agita durante 60 h a temperatura ambiente. La mezcla se lava con 10 L de 1 % de ácido clorhídrico acuoso, 10 L de 5 % de solución de bicarbonato de sodio acuoso y 10 L de agua sucesivamente. Las fases de capa acuosa se descargan. Se retiran 38 L de solvente de la fase orgánica bajo presión reducida (50 ° C, 100 mbar). Se agregan 25 L de metil tert-butil éter y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La temperatura se ajusta a 10 ° C y el producto precipitado se retira mediante filtración. El residuo se lava con 5 L de metil tert-butil éter y se seca en una corriente de nitrógeno. Rendimiento 3.8 kg (93.2% puro, 6.5 mol, 31% con base en 1-(3-cloropiridin-2-il) -3-trifluorometil-1Hpirazol). Están presentes 600 g adicionales en el licor madre.

Caracterización mediante HPLC: 4.36 min.

*Columna HPLC analítica: Zorbax Eclipse XDB-C18, 1,8mm 50*4,6mm, Agilent. Elución: acetonitrilo / agua + 0.1% de ácido fosfórico en una relación de 25:75 a 100:0 en 7 minutos a 30 ° C, 250 bar, índice de flujo 1.5 mL/min. Caracterización mediante $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO) [δ]: 10.87 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.92 (m, 2H) 1.15 (m, 6H).

Ejemplo 58a: 2-(3-cloro-2-piridilo) -N- [2,4-dicloro-6-[(dietil- λ^4 -sulfanilideno)carbamoil]fenil] -5- (trifluorometil) pirazol-3-carboxamida

A una solución de 2-amino-3,5-dicloro -N- (dietil- λ^4 -Sulfanilideno) benzamida (8.82 g, 25.6 mmol) en piridina (30 mL) se agrega N,N-dimetilamino piridina (312 mg, 2.56 mmol, 10.0 mol%). a 90° C, una solución de cloruro de 2-(3-cloro-2- piridilo) -5- (trifluorometil)pirazol-3-carbonilo (10.90 g, 29.12 mmol, 1.100 equiv.) en piridina (50 mL) se agrega en forma de gotas y la mezcla se agita durante 1 h. La mezcla se enfría y se concentra en vacío. Se agrega agua y la mezcla se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y solución salina, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra en vacío. La cromatografía flash sobre gel de sílice produce el compuesto del título (4.12 g, 28%).

Caracterización mediante $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [δ] = 1.13 (t, 6H), 2.91 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

Ejemplo 58b: 2-(3-cloro-2-piridilo) -N- [2,4-dicloro-6-[(dietil- λ^4 -sulfanilideno)carbamoil]fenil] -5- (trifluorometil) pirazol-3-carboxamida

A una suspensión de carbonato de potasio (7.78 g, 56.3 mmol, 1.10 equiv.) y 2-amino-3,5-dicloro -N- (dietil- λ^4 -sulfanilideno) benzamida (15.00 g, 51.16 mmol) en tolueno (50 mL) se agrega una solución de cloruro de 2-(3-cloro-2-piridilo) - 5-(trifluorometil)pirazol-3-carbonilo (17.62 g, 51.15 mmol, 1.000 equiv.) en tolueno (55 mL) a 60° C. Después de 1.5 h a esta temperatura, la mezcla se enfría y se agrega agua. El precipitado resultante se recolecta mediante filtración, se lava con agua y éter petrol y se seca para obtener el compuesto del título (18.73 g, 65%).

Caracterización mediante $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [delta] = 1.13 (t, 6H), 2.91 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 10.73 (s, 1H).

Ejemplo 59a: Síntesis de 2-(3-cloro-2-piridilo) -N- [2,4-dicloro-6-[(bis-2-propil- λ^4 -sulfanilideno)carbamoil]fenil]- 5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida

5 A una suspensión de carbonato de potasio (0.892 g, 6.46 mmol, 1.10 equiv.) y 2-amino-3,5-dicloro -N- (bis-2-propil- λ^4 -sulfanilideno) benzamida (2.05 g, 5.87 mmol) en tolueno (30 mL) se agrega una solución de cloruro de 2-(3-cloro-2-piridilo) -5-(trifluorometil)pirazol-3-carbonilo (2.02 g, 5.87 mmol, 1.00 equiv.) en tolueno (20 mL) a 60° C. Después de 45 min a esta temperatura, la mezcla se enfría y se agrega agua. El precipitado resultante se recolecta mediante filtración, se lava con agua y tolueno y se seca para obtener el compuesto del título (3.07 g, 84%).

10 Caracterización mediante UPLC-MS: 1.395 min, M = 602.1 (Analytical column UPLC: Phenomenex Kinetex 1,7 μm XB-C18 100A; 50 x 2.1 mm; fase móvil: A: agua + 0.1% de ácido trifluoroacético (TFA); B: acetonitrilo + 0.1% de TFA; gradiente: 5-100% de B en 1.50 minutos; 100% de B 0.20 min; flujo: 0,8-1,0mL/min en 1,50 minutos a 60° C).

Ejemplo 59b: Síntesis de 2-(3-cloro-2-piridilo) -N- [2,4-dicloro-6-[(bis-2-propil- λ^4 -sulfanilideno)carbamoil]fenil]- 5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida

15 A una solución de 6,8-dicloro-1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona (2.50 g, 10.8 mmol) en carbonato de propileno anhidro (20 mL) se agrega sulfato bis-2-metilpropil sulfonio (2.75 g, 7.53 mmol, 0.70 equiv.) y trietil amina (1.14 g, 11.3 mmol, 1.10 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 3 h. Se transfiere 1/3 de la mezcla resultante a un matraz de reacción separado y se utiliza para la siguiente transformación como tal.

20 A una solución de la solución obtenida anterior de 2-amino-3,5-dicloro -N- (bis-2-propil- λ^4 -sulfanilideno) benzamida (6.7 mL; -3.6 mmol) se agrega carbonato de potasio (0.60 g, 4.3 mmol, 1.20 equiv.) y una solución de cloruro de 2-(3-cloro-2-piridilo) -5-(trifluorometil)pirazol-3-carbonilo (1.34 g, 4.31 mmol, 1.20 equiv.) en tolueno (10 mL) a temperatura ambiente. Después de 6 h a esta temperatura, la mezcla se vierte en agua y se trata con una pequeña cantidad de etanol bajo sonicación. El precipitado resultante se recolecta mediante filtración, se lava con agua y diisopropil éter y se seca para obtener el compuesto del título (1.29 g, 60%).

25 Caracterización mediante $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6):

δ [delta] = 1.18 (d, 6H), 1.22 (d, 6H), 3.30 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 10.76 (s, 1H).

Ejemplo 60: 2-(3-cloro-2-piridilo) -N- [2 -metil- 4-cloro-6-[(dietil- λ^4 -sulfanilideno)carbamoil]fenil] -5- (trifluorometil)pirazol-3-carboxamida

30 A una suspensión de carbonato de potasio (0.71 g, 10 mmol, 1.3 equiv.) y 2-amino-3-metil -5- cloro -N- (dietil- λ^4 -sulfanilideno) benzamida (1.42 g, 3.96 mmol) en carbonato de propileno (20 mL) se agrega una solución de cloruro de 2-(3-cloro-2-piridilo) -5-(trifluorometil)pirazol-3-carbonilo (1.35 g, 4.35 mmol, 1.10 equiv.) en carbonato de propileno (10 mL) a temperatura ambiente. Después de 24 h a esta temperatura, la mezcla se vierte en agua y añade con etanol bajo agitación vigorosa. Los sólidos resultan se recolectan mediante filtración y el compuesto del

35 título contenido puro (1.57 g, 73%). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO) [delta]: 10.87 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.92 (m, 2H) 1.15 (m, 6H).

Ejemplo 61: 2-(3-cloro-2-piridilo) -N- [2 -metil- 4-cloro-6-[(di-2-propil- λ^4 -sulfanilideno)carbamoil]fenil] -5-(trifluorometil)pirazol-3-carboxamida

40 A una suspensión de sulfato bis-2-isopropil sulfonio (192 g, 0.53 mol, 0.68 equiv.) en DMSO (700 mL) una solución de 6-cloro-8 -metil- 1H-3,1-benzoxazina-2,4-diona (162 g, 0.77 mol) en DMSO anhidro (300 mL) se agrega a 22° C seguido por la adición de trietilamina (117.4 mL, 84,75 g, 0.85 mol, 1.1 equiv.) a 22° C. La mezcla se agita durante 6 h, y luego se agrega en forma de gotas a agua helada. La mezcla se extrae con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio y se concentran in vacuo. El residuo se tritura con diisopropil éter para producir el compuesto del título (189.9 g, 82%).

45 Caracterización mediante $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ [delta] = 1.40 (2 x d, 12H), 2.11 (s, 3H), 3.23 (m, 2H), 6.05 (br. s, 2H), 7.03 (s, 1H), 8.01 (s, 1H).

50 A una suspensión de carbonato de potasio (9.73 g, 70.0 mmol, 1.10 equiv.) y 2-amino -5- cloro -N- (diisopropil- λ^4 -sulfanilideno) -3 -metil- benzamida (18.7 g, 62,4 mmol, 1.00 equiv.) en tolueno (80 mL) una solución de cloruro de 2-(3-cloro-2-piridilo) -5-(trifluorometil)pirazol-3-carbonilo (20.1 g, 64.1 mmol, 1.03 equiv.) en tolueno (40 mL) se agrega a 60° C. Después de 35 minutos a 60° C, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye

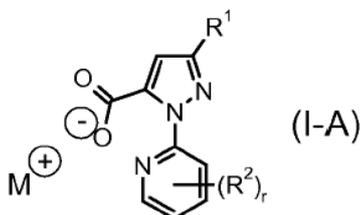
ES 2 565 821 T3

con acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se lava con agua (50 mL), 0.1 M HCl (50 mL), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para proporcionar, después de recristalización, 24.4 g (66%) del compuesto del título.

Caracterización mediante ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ [delta] = 1.20 (d, 6H), 1.30 (d, 6H), 2.15 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.52(d, 1H), 10.88 (s, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto 1H-pirazol -5- carboxilato N sustituido de la fórmula (I-A)



en el que

- 5 R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, $-SF_5$, $CBrF_2$, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , fluorocicloalquilo C_3-C_8 , alqueno C_2-C_6 , fluoroalqueno C_2-C_6 , en donde los seis últimos radicales mencionados se pueden sustituir por uno o más radicales R^a ; $-Si(R^f)_2R^g$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)_mR^b$, $-S(O)_nN(R^c)R^d$, $-N(R^{c1})R^{d1}$, fenilo que se puede sustituir por 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^e , y un anillo heterocíclico aromático, saturado o parcialmente insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, S, NO, SO y SO_2 , como miembros del anillo, en donde el anillo heterocíclico se puede sustituir por uno o más radicales R^e ;

- 10 cada R^2 se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, SF_5 , alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , fluorocicloalquilo C_3-C_8 , alqueno C_2-C_6 , fluoroalqueno C_2-C_6 , en donde los seis últimos radicales mencionados se pueden sustituir por uno o más radicales R^a ; $-Si(R^f)_2R^g$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)_mR^b$, $-S(O)_nN(R^c)R^d$, $-N(R^{c1})R^{d1}$, fenilo que se puede sustituir por 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^e , y un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, S, NO, SO y SO_2 , como miembros del anillo, en donde el anillo heterocíclico se puede sustituir por uno o más radicales R^e ;

- 15 R^a se selecciona del grupo que consiste de SF_5 , alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , C_1-C_6 -alquilo, cicloalquilo C_3-C_8 , fluorocicloalquilo C_3-C_8 , alqueno C_2-C_6 , fluoroalqueno C_2-C_6 , $-Si(R^f)_2R^g$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S(O)_mR^b$, $-S(O)_nN(R^c)R^d$, $-N(R^{c1})R^{d1}$, fenilo que se puede sustituir por 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^e , y un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, S, NO, SO y SO_2 , como miembros del anillo, en donde el anillo heterocíclico se puede sustituir por uno o más radicales R^e ;

- 20 o dos radicales germinalmente unidos R^a juntos forman un grupo seleccionado de $=CR^hR^i$, $=NR^{c1}$, $=NOR^b$ y $=NNR^{c1}$, o dos radicales R^a , juntos con el átomo de carbonos al que se unen, forman un anillo heterocíclico o carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3, 4, 5, 6, 7 o 8 que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, S, NO, SO y SO_2 , como miembros del anillo;

en donde, en el caso de más de un R^a , R^a pueden ser idénticos o diferentes;

- 30 R^b se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , fluoroalqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , fluorocicloalquilo C_3-C_8 , en donde los seis últimos radicales mencionados pueden llevar opcionalmente 1 o 2 radicales seleccionados de alcoxi C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , fluoroalquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , fluoroalquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , fluoroalquilsulfonilo C_1-C_6 , $-Si(R^f)_2R^g$, fenilo, bencilo, piridilo y fenoxi, en donde los cuatro últimos radicales mencionados pueden ser no sustituidos, parcial o completamente halogenados y/o pueden llevar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y fluoroalcoxi C_1-C_6 ;

en donde, en el caso de más de un R^b , R^b pueden ser idénticos o diferentes;

- 40 R^c , R^d , independientemente uno del otro e independientemente de cada ocurrencia, se seleccionan del grupo que consiste de ciano, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , fluoroalqueno C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , fluorocicloalquilo C_3-C_8 , en donde los seis últimos radicales mencionados pueden llevar opcionalmente 1 o 2 radicales seleccionados de alcoxi C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , fluoroalquiltio C_1-C_6 , alquilsulfinilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , $-Si(R^f)_2R^g$, fenilo, bencilo, piridilo y fenoxi, en donde los cuatro últimos radicales mencionados pueden ser no sustituidos, parcial o completamente halogenados y/o pueden llevar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y fluoroalcoxi C_1-C_6 ;

o R^c y R^d, juntos con el átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros que pueden contener 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S como miembros del anillo, en donde el anillo heterocíclico pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y fluoroalcoxi C₁-C₄;

5 R^{c1} es hidrógeno o tiene uno de los significados dados para R^c;

R^{d1} es hidrógeno o tiene uno de los significados dados para R^d;

10 R^e se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, fluoroalqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fluorocicloalquilo C₃-C₈, en donde los seis últimos radicales mencionados pueden llevar opcionalmente 1 o 2 radicales seleccionados de alcoxi C₁-C₄; alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, fluoroalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, fluoroalquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, fluoroalquilsulfonilo C₁-C₆, -Si(R^f)₂R^g, fenilo, bencilo, piridilo y fenoxi, en donde los cuatro últimos radicales mencionados pueden ser no sustituidos, parcial o completamente halogenados y/o pueden llevar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y fluoroalcoxi C₁-C₆;

en donde, en el caso de más de un R^e, R^e pueden ser idénticos o diferentes;

15 R^f, R^g son independientemente uno del otro e independientemente de cada ocurrencia, seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₄, alquilo C₁-C₄, fenilo y bencilo;

20 R^h, Rⁱ, independientemente uno del otro e independientemente de cada ocurrencia, se seleccionan del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, SF₅, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, fluoroalqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fluorocicloalquilo C₃-C₈, en donde los seis últimos radicales mencionados pueden llevar opcionalmente 1 o 2 radicales seleccionados de alquilo C₁-C₄ y fluoroalquilo C₁-C₄; alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, alquiltio C₁-C₆, fluoroalquiltio C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, -Si(R^f)₂R^g, fenilo, bencilo, piridilo y fenoxi, en donde los cuatro últimos radicales mencionados pueden ser no sustituidos, parcial o completamente halogenados y/o pueden llevar 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, (alcoxi C₁-C₆)carbonilo, (alquilo C₁-C₆)amino y di-(alquilo C₁-C₆)amino;

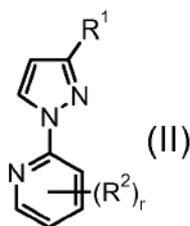
m es 1 o 2, en donde, en el caso de varias ocurrencias, m puede ser idéntico o diferente;

n es 0, 1 o 2; en donde, en el caso de varias ocurrencias, n puede ser idéntico o diferente;

r es 0, 1, 2, 3 o 4;

M⁺ es un catión o equivalente de catión que compensan la carga del carboxilato; que comprende las etapas de

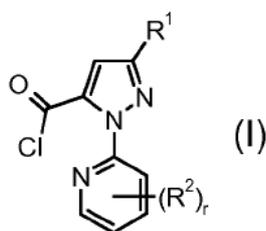
30 i) desprotonar un compuesto de la fórmula (II)



en el que las variables R¹, R² y r son cada uno como se definió anteriormente, con una base orgánica de magnesio que tiene un magnesio unido a carbono; y

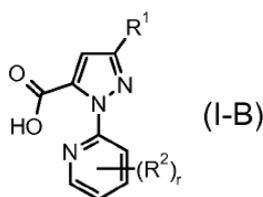
35 ii) someter el producto obtenido en la etapa (i) a una carboxilación al hacer reaccionarlo con dióxido de carbono o un equivalente de dióxido de carbono, para obtener un compuesto de la fórmula (I-A).

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de carboxilato de la fórmula I-A se convierte adicionalmente en una etapa (ii-a) al compuesto de cloruro de carbonilo correspondiente de la fórmula (I):



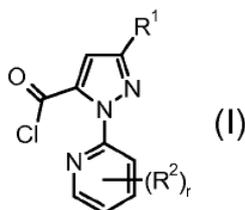
en el que las variables R^1 , R^2 y r son cada una como se define en la reivindicación 1.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de carboxilato de la fórmula I-A se convierte adicionalmente en una etapa (ii-b) al compuesto ácido correspondiente (I-B):



5

en el que las variables R^1 , R^2 y r son cada uno como se define en la reivindicación 1, y en donde el compuesto de ácido I-B se convierte opcionalmente adicionalmente en una etapa (ii-c) al compuesto de cloruro de carbonilo correspondiente I:



10 en el que las variables R^1 , R^2 y r son cada uno como se define en la reivindicación 1.

4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que la conversión de un compuesto de la fórmula I a un compuesto de carboxilato de la fórmula I-A (etapa i y ii) se hace en un solvente orgánico aprótico o mezcla aprótica de solvente que comprende un solvente aprótico que tiene una unidad estructural de éter.

15 5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2 o 3, en el que la conversión del compuesto de la fórmula I-A o I-B al compuesto de cloruro de carbonilo de la fórmula I (etapa ii-a o etapa ii-b y ii-c) se hace en un solvente no polar, preferiblemente en un solvente seleccionado de diclorometano, dicloroetano, tolueno, clorobenceno y mezclas de los mismos.

20 6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde R^1 se selecciona de halógeno, fluoroalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 y fluoroalcoxi C_1-C_4 -alquilo C_1-C_4 , y en particular se selecciona de halógeno, CF_3 , CHF_2 y metoxi.

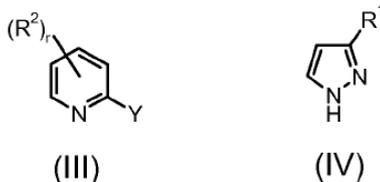
7. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde

r es 1, y

25 R^2 se ubica en la posición 3 de la unidad estructural piridilo del compuesto de la fórmula (I) y en particular se selecciona de halógeno y CF_3 .

8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la base se selecciona de haluro de alquilo C_1-C_6 magnesio y haluro de cicloalquilo C_5-C_6 magnesio.

9. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto de la fórmula I se obtiene al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) con un compuesto de la fórmula (IV)



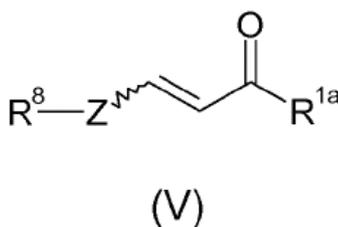
en el que

5 R^1 , R^2 y r son como se define en la reivindicación 1; y

Y se selecciona de halógeno, alcoxi C₁-C₃, alquiltio C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, haloalquiltio C₁-C₃, -S(O)R^b, -S(O)₂R^b, -OS(O)R^b, -OS(O)₂R^b y -NO₂, en donde R^b es como se define en la reivindicación 1;

en la presencia de una base.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el compuesto de la fórmula (IV) se obtiene al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V)



en el que R^{1a} tiene uno de los significados dados para R¹ en la reivindicación 1 con la excepción de halógeno, ciano y -SF₅;

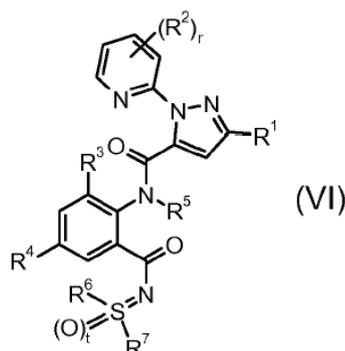
Z es O, S o NR⁹; y

15 R⁸ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₆ y ciclohaloalquilo C₁-C₆;

20 R⁹ si está presente, se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, haloalquilo C₁-C₆ y ciclohaloalquilo C₁-C₆ o para Z es NR⁹ la unidad estructural Z-R⁹ también puede formar un heterociclo unido a N saturado de 5 a 7 miembros, que además del átomo de nitrógeno puede tener un heteroátomo adicional o unidad estructural de heteroátomo como miembro del anillo, en donde el heteroátomo adicional o unidad estructural de heteroátomo se selecciona del grupo que consiste de O, S y N-(alquilo C₁-C₄);

con hidrazina, o sus sales o sus hidratos.

11. Un proceso para preparar un compuesto sulfimina de la fórmula (VI)



en el que

R^1 , R^2 y r son cada uno como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3;

R^3 y R^{1a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, azido, nitro, -SCN, SF_5 , alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquinilo C_2-C_6 , en donde los últimos ocho radicales mencionados se pueden sustituir por uno o más radicales R^a ; $-Si(R^f)_2R^g$, $-OR^{b1}$, $-OS(O)_nR^{b1}$, $-SR^{b1}$, $-S(O)_mR^{b1}$, $-S(O)_nN(R^{c1})R^{d1}$, $-N(R^{c1})R^{d1}$, $-N(R^{c1})C(=O)R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^{b1}$, $-C(=S)R^a$, $-C(=S)OR^{b1}$, $-C(=NR^{c1})R^a$, $-C(=O)N(R^{c1})R^{d1}$, $-C(=S)N(R^{c1})R^{d1}$, fenilo que se puede sustituir por 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^e , y un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, S, NO, SO y SO_2 , como miembros del anillo, en donde el anillo heterocíclico se puede sustituir por uno o más radicales R^e ;

R^5 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, ciano, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 , alquenilo C_2-C_{10} , haloalquenil C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , haloalquinilo C_2-C_{10} , en donde los últimos ocho radicales se pueden sustituir opcionalmente por uno o más radicales R^a , $-N(R^{c1})R^{d1}$, $-Si(R^f)_2R^g$, $-OR^{b1}$, $-SR^{b1}$, $-S(O)_mR^{b1}$, $-S(O)_nN(R^{c1})R^{d1}$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^{b1}$, $-C(=O)N(R^{c1})R^{d1}$, $-C(=S)R^a$, $-C(=S)OR^{b1}$, $-C(=S)N(R^{c1})R^{d1}$, $-C(=NR^{c1})R^a$, fenilo que se puede sustituir por 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^e , y un anillo heterocíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos de heteroátomos seleccionados de N, O, S, NO, SO y SO_2 , como miembros del anillo, en donde el anillo heterocíclico se puede sustituir por uno o más radicales R^e ;

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente uno del otro del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , haloalquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 , alquenilo C_2-C_{10} , haloalquenil C_2-C_{10} , alquinilo C_2-C_{10} , haloalquinilo C_2-C_{10} , en donde los últimos ocho radicales se pueden sustituir opcionalmente por uno o más radicales R^a ;

o R^6 y R^7 juntos representan una cadena de alquileo C_2-C_7 , alquenileno C_2-C_7 o alquinileno C_6-C_9 formando juntos con el átomo de azufre al que se une un anillo saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, en donde 1 a 4 de los grupos CH_2 en la cadena alquileo C_2-C_7 o 1 a 4 de cualquiera de los grupos CH_2 o CH en la cadena alquileo C_2-C_7 o 1 a 4 de cualquiera de los grupos CH_2 en la cadena alquinileno C_6-C_9 se puede reemplazar por 1 a 4 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste de $C=O$, $C=S$, O, S, N, NO, SO, SO_2 y NH, y en donde los átomos de carbono y/o nitrógeno en la cadena alquileo C_2-C_7 , alquenileno C_2-C_7 o alquinileno C_6-C_9 se pueden sustituir con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , haloalquiltio C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , halocicloalquilo C_3-C_8 , alquenilo C_2-C_6 , haloalquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquinilo C_2-C_6 ; dichos sustituyentes son idénticos o diferentes uno del otro si está presente más de un sustituyente;

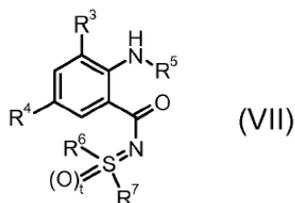
R^a , R^{c1} , R^{d1} , R^e , R^f , R^g , m y n son cada uno como se define en la reivindicación 1;

R^{b1} es hidrógeno o tiene uno de los significados dados para R^b en la reivindicación 1; y

t es 0 o 1;

que comprende proporcionar un compuesto de la fórmula (I) mediante el proceso de las reivindicaciones 2 a 10 y posteriormente la etapa de

iii) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (I) con un compuesto de la fórmula (VII)



en el que las variables R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y t son cada uno como se definió anteriormente, en la presencia de una base, para obtener un compuesto de la fórmula VI.

5 12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde R^3 y R^{1a} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 .

13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en donde

R^3 se selecciona de halógeno, metilo y halometilo, y

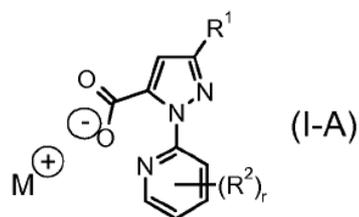
R^{1a} se selecciona de halógeno, ciano, metilo y halometilo.

10 14. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde

t es 0, y

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente uno del otro de alquilo C_1-C_6 , o R^6 y R^7 juntos representan una cadena alquileno C_3-C_6 formando juntos con el átomo de azufre al que se une un anillo saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros.

15. Un compuesto de la fórmula I-A:



15

en el que las variables R^1 , R^2 y r son cada uno como se define en reivindicaciones 1, 6 o 7, y en el que

M^+ es un catión o equivalente de catión que compensa la carga del carboxilato y que comprende magnesio.